

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine AmaroX HCl 10 mg, filmomhulde tabletten

Lercanidipine AmaroX HCl 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 10,139 mg lercanidipinehydrochloride hemihydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 20,278 mg lercanidipinehydrochloride hemihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Een filmomhulde tablet bevat 29,8 mg lactosemonohydraat

Een filmomhulde tablet bevat 59,7 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lercanidipine AmaroX HCl 10 mg, filmomhulde tabletten

Gele, filmomhulde, ronde biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 6,6 mm en met de inscriptie "3" en "4" aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant van de tablet en "HL" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

Lercanidipine AmaroX HCl 20 mg, filmomhulde tabletten

Roze tot perzikkleurige, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 8,5 mm en met de inscriptie "3" en "5" aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant van de tablet en "HL" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lercanidipine AmaroX HCl is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen orale dosering bedraagt één maal daags 10 mg, tenminste 15 minuten voor de maaltijd. Afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg.

De dosisaanpassing dient geleidelijk te verlopen, omdat het tot 2 weken kan duren voordat de maximale antihypertensieve werking is bereikt.

Lercanidipine kan worden toegevoegd aan de medicatie van patiënten, die niet voldoende reageren op een enkelvoudig antihypertensief middel, zoals een beta blokker (atenolol), een diureticum (hydrochlorothiazide) of een ACE-remmer (captopril of enalapril).

Gezien de steile dosis-respons curve, met een plateau bij doseringen tussen 20 en 30 mg, is het niet waarschijnlijk dat het effect nog wordt verhoogd door hogere doseringen, terwijl de bijwerkingen wel toe kunnen nemen.

Oudere patiënten: hoewel uit de farmacokinetische gegevens en de klinische ervaring blijkt dat aanpassing van de dagelijkse dosering niet noodzakelijk is, is extra aandacht in het begin van de behandeling bij ouderen gewenst.

Pediatrische patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Lercanidipine bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar is niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie: in het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel het normale aanbevolen doseringsschema verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag. Het bloeddrukverlagend effect kan verhoogd zijn bij patiënten met leverstoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverstoornissen of bij patiënten met ernstige nierstoornissen (glomerulusfiltratie snelheid < 30 ml/min). Inclusief dialyse patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

- Dit geneesmiddel dient bij voorkeur in de ochtend minstens 15 minuten voor het ontbijt te worden ingenomen.
- Dit product dient niet met grapefruitsap te worden ingenomen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel.
- Onbehandelde decompensatio cordis.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocard infarct.
- Ernstig verminderde leverfunctie.
- Ernstig verminderde nierfunctie (GFS <30 ml/min), inclusief dialysepatiënten
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5)
 - ciclosporine (zie rubriek 4.5)
 - grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sicksinussyndroom

Lercanidipine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met het sick-sinus syndroom (zonder pacemaker).

Linker ventriculaire functievermindering

Hoewel hemodynamisch gecontroleerd onderzoek geen aantasting van de ventrikelfunctie aantoonde, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met stoornissen aan het linker ventrikel.

Ischemische hart afwijkingen

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van enkele kortwerkende dihydropyridines een toegenomen cardiovasculair risico vormt bij patiënten met ischemische hartafwijkingen. Hoewel lercanidipine langwerkend is, dient men voorzichtig te zijn bij dergelijke patiënten. Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij verminderde nier- of leverfunctie

In het begin van de behandeling van patiënten met mild tot matig verminderde nierfunctie is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel de normale aanbevolen dosis van 10 mg per dag verdragen kan worden, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag.

Het bloeddrukverlagend effect kan versterkt worden bij patiënten met matig verminderde leverfunctie en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverfunctie vermindering of nierfunctie vermindering (GFS <30 ml/min), inclusief dialyse patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Peritoneaal dialyse

Lercanidipine wordt in verband gebracht met de ontwikkeling van troebel peritoneaal spoelvoelstof bij patiënten die peritoneaal dialyse ondergaan. De troebeling is het gevolg van een toegenomen triglycerideconcentratie in de peritoneale spoelvoelstof. Alhoewel het mechanisme niet bekend is, neemt de troebeling snel af na het stopzetten van lercanidipine. Het is belangrijk om dit verband te herkennen, aangezien troebele peritoneale afvloed kan worden verward met een peritonitisinfectie met onnodige hospitalisatie en empirische antibioticatoediening tot gevolg.

CYP3A4- Inductoren

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren zoals antiepileptica (bv. fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine kunnen de lercanidipine plasmaspiegels verlagen en daardoor kan de werkzaamheid lager zijn dan verwacht (zie rubriek 4.5).

Alcohol

Alcohol dient vermeden te worden, aangezien dit het vaatverwijdende effect van antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lercanidipine bij kinderen is niet vastgesteld.

Lercanidipine AmaroX HCl bevat Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Lercanidipine Amarox HCl bevat Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

CYP3A4-remmers

Het is bekend dat lercanidipine gemetaboliseerd wordt door het CYP3A4 enzym, daardoor kunnen middelen, die CYP3A4 remmen en gelijktijdig gegeven worden een invloed uitoefenen op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine. Een interactiestudie met een sterke CYP3A4 remmer, ketoconazol, heeft aangetoond dat er een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels van lercanidipine is (een 15-voudige toename van de AUC en een 8-voudige toename van de C_{max} van de actieve enantiomeer S-lercanidipine).

Het gelijktijdig voorschrijven van Lercanidipine met remmers van het CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine en clarythromycine) dient vermeden te worden (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine

Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en lercanidipine werden voor beiden verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer ciclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27%. Echter, het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met ciclosporine veroorzaakte een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van ciclosporine met 21%.

Ciclosporine en lercanidipine zouden niet gelijktijdig gebruikt moeten worden (zie rubriek 4.3).

Grapefruit of Grapefruitsap

Zoals ook voor andere dihydropyridines geldt, is lercanidipine gevoelig voor remming van het metabolisme door grapefruit of grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect. Lercanidipine mag niet gelijktijdig met grapefruit of grapefruitsap gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

CYP3A4-inductoren

Bij het tegelijkertijd toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (b.v. fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol

Alcohol dient te worden vermeden, aangezien het het vasodilaterende effect van antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4)

Voorzorgen, met inbegrip van dosisaanpassing

CYP3A4-substraten

Er is voorzichtigheid geboden wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt voorgeschreven met andere CYP3A4 substraten, zoals terfenadine, astemizol, klasse-III-antiarritmica zoals amiodaron, kinidine en sotalol.

Midazolam

Wanneer lercanidipine, aan een dosis van 20 mg, gelijktijdig met midazolam p.o. toegediend werd aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de snelheid van absorptie afgenomen (t_{max} was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). Midazolamconcentraties veranderden niet.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine in combinatie met metoprolol, een β -blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, gegeven werd, veranderde de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet. De biologische beschikbaarheid van lercanidipine nam echter met 50% af. Dit effect kan het gevolg zijn van de reductie van de hepatische bloedstroom, veroorzaakt door β -blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Dit betekent dat lercanidipine veilig tegelijk met bèta-1-receptor-blokkerende geneesmiddelen gegeven kan worden, maar dat dosisaanpassing nodig kan zijn.

Digoxine

Bij gelijktijdig gebruik van 20 mg lercanidipine door patiënten die chronisch behandeld worden met β -methyl digoxine, werd geen bewijs van een farmacokinetische interactie aangetoond. Echter werd wel een gemiddelde stijging van 33% van de C_{max} gezien, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant veranderden. Patiënten die gelijktijdig digoxine gebruiken, dienen nauwgezet klinisch gemonitord te worden op tekenen van digoxine toxiciteit.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Fluoxetine

Uit een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij vrijwilligers in de leeftijd van 65 ± 7 jaar (gemiddeld ± s.d.) is gebleken dat er geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van lercanidipine optrad.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van 800 mg cimetidine per dag laat geen significante veranderingen van de plasmaspiegels van lercanidipine zien, maar bij hogere doseringen is voorzichtigheid geboden aangezien de biologische beschikbaarheid en het bloeddrukverlagende effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Simvastatine

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine, werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en deze van zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel is geen interactie te verwachten.

Diuretica en ACE-remmers

Gelijktijdig gebruik van lercanidipine met diuretica en ACE-remmers is veilig gebleken.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals bij alle antihypertensieve geneesmiddelen, kan er een toegenomen hypotensief effect worden waargenomen wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die de bloeddruk verlagen, zoals alfa-blockers voor de behandeling van urinewegsymptomen, tricyclische antidepressiva en neuroleptica. Dit is in tegenstelling tot het gelijktijdig gebruik met corticosteroiden, waarbij er een vermindering van het hypotensieve effect kan worden waargenomen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine door zwangere vrouwen. In dierstudies zijn geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3), maar deze zijn wel waargenomen bij andere dihydropyridine middelen. Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen contraceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lercanidipine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Lercanidipine mag niet worden gebruikt tijdens de periode dat borstvoeding gegeven wordt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens van lercanidipine bekend. Reversibele biochemische veranderingen van het kopje van spermatozoën, welke de bevruchting kunnen verminderen zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die met β -blokkers werden behandeld. In gevallen waar bij herhaling in-vitro fertilisatie faalt en er geen andere verklaring kan worden gevonden, dient de mogelijkheid dat calcium kanaal blokkers de oorzaak zijn, in overweging genomen te worden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lercanidipine heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en zelden slaperigheid kunnen optreden; voorzichtigheid is dan geboden.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lercanidipine in een dosering van 10-20 mg éénmaal per dag is beoordeeld in dubbelblinde, placebo gecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten op lercanidipine en 603 patiënten op placebo) en in actief gecontroleerde en in ongecontroleerde klinische langetermijnstudies met totaal 3676 hypertensieve patiënten op lercanidipine.

De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische studies en in post-marketing ervaringen zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen die in klinische studies en in wereldwijde postmarketingervaring zijn gemeld en waarvoor redelijkerwijs een causaal verband bestaat, ingedeeld naar systeem/orgaanklassen en frequentie volgens de MedDRA gegevensbank (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in volgorde weergegeven naar afnemende ernst.

MedDRA Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid Syncope	
Hartaandoeningen	tachycardie hartkloppingen		angina pectoris	
Bloedvataandoeningen	Flushing	hypotensie		
Maagdarmstelselaandoeningen		dyspepsie misselijkheid	braken diarree	Gingivale hypertrofie ¹

		Pijn in de bovenbuikpijn		Peritoneale troebele uitloopvloeistof ¹
Lever- en galaandoeningen				serum transaminase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag pruritus	Urticaria	Angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie	pollakurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	perifeer oedeem	asthenie vermoeidheid	borstkaspijn	

¹ bijwerkingen uit spontane meldingen uit wereldwijde post-marketing ervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In placebo gecontroleerde studies was de incidentie van perifeer oedeem 0,9% met lercanidipine 10-20 mg en 0,83% met placebo. Deze frequentie bereikte 2% van de totale studiepopulatie met inbegrip van klinische lange-termijn-studies.

Lercanidipine lijkt geen nadelig effect op de bloedsuiker- of serumlipidenwaarden te hebben.

Sommige dihydropyridines kunnen zelden precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. Zeer zelden neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Vanuit post-marketing ervaring met lercanidipine, zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd variërend van 30-40 mg tot 800 mg, met inbegrip van meldingen van een zelfmoordpoging).

Symptomen:

Zoals bij andere dihydropyridines, leidt lercanidipine-overdosering tot een excessieve perifere vaatverwijding met aanzienlijke hypotensie en reflex tachycardie. Echter, bij zeer hoge doseringen kan de perifere selectiviteit verdwijnen, met bradycardie en een negatief inotrop effect tot gevolg. De vaakst voorkomende bijwerkingen die geassocieerd zijn met gevallen van overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling:

Klinisch relevante hypotensie vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, met inbegrip van frequente monitoring van cardiale en respiratoire functies, verhoogde positionering van de extremiteiten, en aandacht voor het circulerend vocht volume en urineproductie.

Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënten gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Aangezien het middel een hoge mate van eiwitbinding kent, is dialyse waarschijnlijk niet effectief.

Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verondersteld, dienen in een intensieve care afdeling onder controle te worden gehouden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve calcium instroomblokkerende middelen met voornamelijk vasculaire effecten – Dihydropyridine derivaten,
ATC code: C08CA13

Werkingsmechanisme

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door de membraan in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkingsmechanisme van lercanidipine kan verklaard worden door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt.

Farmacodynamische effecten

Ondanks de korte farmacokinetische plasmahalfwaardetijd heeft lercanidipine een langdurige bloeddrukverlagende activiteit, als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt. Het heeft geen negatief inotropoep effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit.

De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten een acute hypotensie met reflex tachycardie zelden optreedt.

Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking met name veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische effectiviteit en veiligheid van lercanidipine in een dosering van 10-20 mg eenmaal daags, is beoordeeld in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die een placebo kregen) en in actief gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische lange-termijn-studies met in totaal 3676 hypertensie patient.

De meeste klinische studies zijn uitgevoerd met patiënten met milde tot matige essentiële hypertensie (inclusief oudere en diabetische patiënten), die werden behandeld met alleen lercanidipine, of in combinatie met ACE-remmers, diuretica of β -blokkers.

Naast de klinische studies die zijn uitgevoerd om de therapeutische indicaties te onderbouwen, toonde een kleine niet-gecontroleerde, maar gerandomiseerde studie bij patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde \pm SD diastolische bloeddruk van $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) aan dat de bloeddruk bij 40 % van de 25 patiënten was genormaliseerd met 20 mg lercanidipine eenmaal per dag en bij 56 % van 25 patiënten met tweemaal daags 10 mg lercanidipine. In een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie bleek lercanidipine effectief in het verlagen van de systolische bloeddruk van een gemiddelde beginwaarde van $172,6 \pm 5,6$ mmHg tot $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Pediatrie patiënten

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met kinderen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale inname van 10 tot 20 mg en piekplasma'spiegels van respectievelijk $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ s.d.}$ en $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ s.d.}$ worden 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de tijd nodig om piekplasmaconcentratie te bereiken is gelijk, de piekplasmaconcentratie en de AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van beide enantiomeren zijn nagenoeg gelijk. Er is geen in-vivo-interconversie van de enantiomeren waargenomen.

Als gevolg van het hoge first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid van Lercanidipine, oraal toegediend aan niet-nuchtere patiënten ongeveer 10%, alhoewel dit gereduceerd wordt tot 1/3 wanneer toegediend aan gezonde vrijwilligers onder nuchtere condities.

De orale beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. lercanidipine dient dan ook voor de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

Er vindt snelle en omvangrijke verdeling vanuit het plasma naar de weefsels en organen plaats.

Meer dan 98 % van het lercanidipine wordt aan serumeiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitspiegels verlaagd zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie

Lercanidipine ondergaat een omvangrijke metabole omzetting via CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of feces. Het wordt met name omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50 % van de dosis wordt in de urine uitgescheiden.

Uit "*in vitro*" experimenten met humane levermicrosomen bleek dat lercanidipine in enige mate CYP3A4 en CYP2D6 remt in concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger zijn dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Daarnaast bleek uit interactiestudies bij de mens dat met lercanidipine als co-medicatie de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, en metoprolol, een referentiesubstraat voor CYP2D6, niet veranderden. Op grond hiervan wordt er bij therapeutische doses geen remming verwacht van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en CYP2D6.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur werd berekend. De therapeutische werkzaamheid duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembranen. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

Lineariteit/non-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg zijn piekplasma'spiegels waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de ratio 1:4:18, hetgeen wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende doseringen.

Speciale patiëntengroepen

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen of met milde tot matige leverstoornissen vertoonde het farmacokinetische gedrag van lercanidipine geen afwijkingen ten opzichte van de gemiddelde patiënt. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, daar het middel normaal extensief in de lever wordt gemetaboliseerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Farmacologisch veiligheidsonderzoek in proefdieren toonde geen effect op het autonome en centrale zenuwstelsel of op de gastro-intestinale functies in antihypertensieve doseringen.

De relevante effecten die zijn waargenomen bij langdurige studies met ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de bekende effecten van hoge doseringen Ca-antagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

Lercanidipine was niet genotoxisch en er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten waren onaangetast bij behandeling met lercanidipine.

Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen. Hoge doseringen lercanidipine veroorzaakten echter bij ratten pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de ontwikkeling van de foetus.

Lercanidipinehydrochloride wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystocie op.

De verdeling van lercanidipine en/of de metabolieten in drachtige dieren noch de uitscheiding in de moedermelk zijn onderzocht.

De metabolieten zijn niet afzonderlijk geëvalueerd in de toxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (type-A)

Natriumzetmeelglycolaat (type-A)

Povidon

Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd (E1203)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Talk (E533b)
Geel ijzeroxide (E 172) (alleen voor 10 mg)
Rood ijzeroxide (E 172).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Lercanidipine AmaroX HCl filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC/Aclar film en droogmiddel Alu-Alu blisterverpakking met 28, 30, 50 & 100 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lercanidipine AmaroX HCl 10 mg, filmomhulde tabletten: RVG 128513
Lercanidipine AmaroX HCl 20 mg, filmomhulde tabletten: RVG 128514

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKS

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 30 april 2024