# Zanicombo

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zanicombo 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat (overeenkomend met 15,29 mg enalapril) en 10 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 9,44 mg lercanidipine).
Hulpstof met bekend effect: een tablet bevat 92,0 mg lactosemonohydraat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.
Gele, cirkelvormige, biconvexe tabletten van 8,5 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door enalapril 20 mg alleen.
De vaste combinatie Zanicombo 20 mg/10 mg dient niet te worden gebruikt als initiële behandeling van hypertensie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door enalapril 20 mg alleen, kunnen ofwel naar een hogere dosering van enalapril in monotherapie worden getitreerd, ofwel worden omgezet op een vaste combinatie Zanicombo 20 mg/10 mg.
Individuele dosistitratie met de bestanddelen kan worden aanbevolen. Wanneer klinische relevant kan een directe overzetting van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

Dosering
De aanbevolen dosis bedraagt éénmaal daags één tablet, tenminste 15 minuten voor de maaltijd.
*Oudere patiënten*
De dosis is afhankelijk van de nierfunctie van de patiënt (zie “Patiënten met nierinsufficiëntie”).
*Nierinsufficiëntie*
Zanicombo is gecontraïndiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bijzondere voorzorg is vereist bij de start van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctievermindering.
*Leverinsufficiëntie*
Zanicombo is gecontraïndiceerd in geval van ernstige leverfunctievermindering. Bijzondere voorzorg is vereist bij de start van de behandeling van patiënten met milde tot matige leverfunctievermindering.

*Pediatrische patiënten*
Er is geen relevant gebruik van Zanicombo in de pediatrische populatie voor de indicatie van hypertensie.

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

- behandeling moet bij voorkeur ’s ochtends tenminste 15 minuten voor het ontbijt worden toegediend.
- dit product niet met pompelmoessap innemen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een ACE-remmer of dihydropyridine calciumkanaalblokker of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijke of idiopathische angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Obstructie van het linkerventrikel uitstroomkanaal.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige leverbeschadiging
- Ernstige nierfunctievermindering (GFR< 30 ml/min) waaronder ook patiënten die dialyse ondergaan
- Gelijktijdige inname van:
  - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5)
  - ciclosporine (zie rubriek 4.5)
  - pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Zanicombo en aliskiren bevattende producten bij patiënten met diabetes mellitus of nierfunctievermindering (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.5 en 5.1)

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie
Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij ongecompliceerde hypertensie patiënten. Bij hypertensie patiënten die enalapril gebruiken, is het meer waarschijnlijk dat er symptomatische hypotensie optreedt wanneer zich bij de patiënt volumedepletie voordeed, bijvoorbeeld bij gebruik van diuretica, zoutbeperkt dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet geassocieerd met renale insufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. Dit is het meest waarschijnlijk bij patiënten met een ernstiger graad van hartfalen, zoals aangegeven door het gebruik van hoge doseringen lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctievermindering. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden gestart onder medische supervisie en de patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden bij iedere dosisaanpassing van enalapril en/of het diureticum. Dezelfde overwegingen zijn van toepassing op patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een excessieve daling van de bloeddruk kan leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.
Wanneer er hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en, indien nodig, een intraveneus infuus met fysiologische zoutoplossing worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.
Bij sommige patienten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met elanapril een additionele verlaging van de systemische bloeddruk optreden. Dit effect is te verwachten en vormt geen reden tot het staken van de behandeling. Wanneer de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of het staken van de toediening van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

Sick-sinus syndroom
Lercanidipine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met het sick-sinus syndroom (zonder pacemaker).
Linkerventrikeldysfunctie
Hoewel in hemodynamisch gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat de ventrikelfunctie niet vermindert, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel.

Ischemische hartaandoeningen
Er werd gesuggereerd dat patiënten met ischemische hartaandoeningen een verhoogd cardiovasculair risico lopen tijdens de behandeling met sommige kortwerkende dihydropyridines. Hoewel lercanidipine langwerkend is, dient men voorzichtig te zijn bij dergelijke patiënten. Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris . 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).
Nierfunctievermindering
Bijzondere voorzichtigheid is geboden met enalapril aan het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen. Routinematige bewaking van serum kalium en creatinine maakt onderdeel uit van de normale medische zorg voor deze patiënten.
Meldingen van nierfalen die in verband worden gebracht met enalapril komen voor, in het bijzonder bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierlijden, waaronder ook nierarteriestenose. Wanneer het direct wordt vastgesteld en goed behandeld, is het nierfalen tijdens een behandeling met enalapril doorgaans omkeerbaar.
Bij sommige hypertensie patiënten zonder pre-existent nierlijden, kan de combinatie van enalapril met een diureticum leiden tot een toename van het bloedureum en creatinine. Reductie van de enalaprildosering en/of het staken van het diureticum kan nodig zijn. In deze situatie dient de mogelijkheid van een onderliggende nierarteriestenose in beschouwing te worden genomen (zie rubriek 4.4, renovasculaire hypertensie).
Renovasculaire hypertensie
Wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie van één werkende nier met een ACE-inhibitor worden behandeld, is er een verhoogd risico op hypotensie en renale insufficiëntie. Verlies in nierfunctie kan voorkomen bij slechts geringe veranderingen van het serumcreatinine. De behandeling van deze patiënten dient onder strikt medisch toezicht te worden gestart met een lage dosering, voorzichtige dosistitratie en monitoring van de nierfunctie.
Niertransplantatie
Er is geen ervaring met het gebruik van lercanidipine of enalapril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.
Daarom wordt de behandeling met Zanicombo bij deze patiënten niet aanbevolen.

Leverfalen
Het bloeddrukverlagend effect kan worden versterkt bij patiënten met leverfunctiestoornissen.
In zeldzame gevallen werden ACE-inhibitoren geassocieerd met een syndroom dat start met cholestatische geelzucht of hepatitis, zich ontwikkelt tot fulminerende levernecrose en soms leidt tot de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet gekend. Patiënten die ACE-inhibitoren gebruiken en die geelzucht krijgen of een aanzienlijke stijging van de leverenzymen vertonen, dienen gebruik van de ACE-inhibitoren te stoppen en een geschikte medische follow-up te krijgen.
Peritoneale dialyse
Lercanidipine werd geassocieerd met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneaal effluent. Hoewel het mechanisme onbekend is, heeft de troebelheid de neiging snel op te lossen na het staken van de behandeling met lercanidipine. Dit is een belangrijke associatie om te herkennen aangezien troebel peritoneaal effluent verkeerdelijk kan worden aanzien als infectieuze peritonitis wat kan leiden tot een onnodige ziekenhuisopname en empirische toediening van antibiotica.

Neutropenie/agranulocytose
Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn waargenomen bij patiënten die ACE-inhibitoren gebruiken. Neutropenie is zeldzaam bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder bijzondere risicofactoren. Enalapril dient met de grootst mogelijke voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met collageen vaatlijden, die behandeld worden met immunosuppresiva, allopurinol, procaïnamide of bij een combinatie van deze factoren, in het bijzonder in geval van pre-existente nierfunctie vermindering. Ernstige infecties kwamen bij sommige van deze patiënten voor, die in een aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibiotische behandeling. Wanneer enalapril door deze patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd om regelmatig de leukocyten te bepalen. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om ieder teken dat wijst op een infectie te melden.
Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem
Angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de stembanden en/of het strottenhoofd, is gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren, met inbegrip van enalapril. Het kan op elk moment van de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de behandeling met enalapril onmiddellijk gestaakt te worden en dient de patiënt nauwgezet onder controle gehouden te worden om er zeker van te zijn dat alle symptomen volledig zijn verdwenen voor ontslag uit het ziekenhuis. Zelfs in gevallen waar de zwelling zich beperkt tot de tong, zonder ademnood, kunnen patiënten langdurige observatie vereisen omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden ontoereikend kan zijn.
Zeer zelden werden fataliteiten gerapporteerd te wijten aan angio-oedeem geassocieerd met larynx of tong oedeem. Patiënten waarbij oedeem optreedt ter hoogte van tong, stembanden of larynx, hebben meer kans op luchtwegobstructie, vooral bij een geschiedenis van operaties aan de luchtwegen.
Wanneer tong, stembanden of larynx betrokken zijn en waarschijnlijk obstructie van de luchtwegen kunnen veroorzaken, dient onmiddellijk de juiste behandeling te worden toegediend; dit kan subcutane toediening van 1:1000 adrenaline oplossing omvatten (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om vrije luchtwegen te garanderen.
Bij negroïde patiënten werd een hogere incidentie van angio-oedeem bij gebruik van ACE-inhibitoren waargenomen in vergelijking met niet-negroïde patiënten.
Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet veroorzaakt door behandeling met een ACE-inhibitor, kunnen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van angio-oedeem wanneer zij ACE-inhibitoren gaan gebruiken (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met

sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis enalapril worden gestart. Behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTORremmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-inhibitor gebruikt.

Anafylactoïde reacties gedurende *Hymenoptera* desensitisatie
Zelden hebben zich levensbedreigende anafylactoïde reacties voorgedaan bij patiënten die ACE-inhibitoren kregen, tijdens desensitisatie met insectengif.
Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk de ACE-inhibitor behandeling te staken, voorafgaand aan elke desensitisatie.

Anafylactoïde reacties gedurende LDL-afarese
Zelden hebben zich levensbedreigende anafylactoïde reacties voorgedaan bij patiënten die ACE-inhibitoren kregen, tijdens LDL (low density lipoprotein)-afarese met dextraansulfaat.
Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk de ACE-inhibitor behandeling te staken, voorafgaand aan elke afarese.

Hypoglycemie
Diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline en een behandeling met een ACE-inhibitor starten, dient te worden meegedeeld nauwgezet toe te zien op hypoglycemie, vooral gedurende de eerste maand van het gecombineerd gebruik (zie rubriek 4.5).

Hoest
Hoest werd gerapporteerd bij gebruik van ACE-inhibitoren. Kenmerkend is dat deze niet-productief is en aanhoudt tot de therapie gestaakt wordt. ACE-inhibitor geïnduceerde hoest dient mee in overweging genomen te worden bij differentiële diagnose van hoest.
Chirurgie/anesthesie
Bij patiënten die een zware operatie ondergaan of geanesthetiseerd worden met middelen die hypotensie veroorzaken, remt enalapril de vorming van angiotensine II, secundair aan de compensatoire reninesecretie. Wanneer hypotensie voorvalt en beschouwd wordt als te wijten aan dit mechanisme, kan dit gecorrigeerd worden door volume expansie.
Serumkalium
ACE-inhibitoren kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijzetting van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant.
Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-inhibitoren gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Lithium
De combinatie van lithium en enalapril wordt in het algemeen niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)
Er werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) verhoogt. Daarom wordt dubbele blokkade van RAAS via gecombineerd gebruik van ACE-inhibitoren, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1). Indien dubbele blokkade behandeling absoluut noodzakelijk wordt geacht, dient dit enkel te gebeuren onder supervisie van een specialist en onderhevig aan frequente nabije monitoring van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.
ACE-inhibitoren en angiotensine II receptor blokkers dienen niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

CYP3A4 inducerende middelen
Inductoren van CYP3A4, zoals anti-epileptica (bvb. fenytoine, carbamazepine) en rifampicine kunnen de plasmaspiegels van lercanidipine verlagen en daardoor kan de werkzaamheid van lercanidipine lager zijn dan verwacht (zie rubriek 4.5).

Verschillen in etniciteit
Zoals met andere ACE-inhibitoren is enalapril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk omdat plasma renine-spiegels vaak lager zijn in de negroïde hypertensieve populatie.

Zwangerschap
Zanicombo wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Tijdens de zwangerschap mag geen behandeling met ACE-inhibitoren zoals enalapril worden gestart. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-inhibitoren essentieel wordt geacht, moeten patiëntes die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden overgeschakeld met aangetoonde veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.3 en 4.6).

Het gebruik van lercanidipine wordt ook niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger zouden kunnen worden (zie rubriek 4.6).

Borstvoeding
Het gebruik van Zanicombo in de periode van het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.6)
Pediatrische patiënten
De veiligheid en de werkzaamheid van deze combinatie is niet aangetoond bij kinderen.
Alcohol
Alcohol dient te worden vermeden omdat dit het effect van vasodilaterende anti-hypertensieve geneesmiddelen kan versterken (zie rubriek 4.5).

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.
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

Het bloeddrukverlagende effect van Zanicombo kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen zoals diuretica, β-blokkers, α-blokkers en andere middelen.
Voorts zijn de volgende interacties waargenomen met een bestanddeel van het gecombineerde product.
***Enalapril maleaat***

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen
Gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE- inhibitoren en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)
Klinische studies hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) via gecombineerd gebruik van ACE-inhibitoren, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen), in vergelijking met het gebruik van één enkel RAAS middel (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers
Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normale grenzen blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van enalapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim zich gedraagt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van enalapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine
Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en ciclosporine.
Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine
Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en heparine.
Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)
Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer een behandeling met enalapril wordt ingezet (zie rubriek 4.4). De hypotensieve effecten kunnen worden verminderd door het diureticum te staken, door het volume te verhogen of zout inname, of door een behandeling met een lage dosis enalapril te starten.

Andere antihypertensiva
Gelijktijdig gebruik met deze middelen kan het hypotensief effect van enalapril versterken. Gelijktijdig gebruik van nitroglycerine en andere nitraten, of andere vaatverwijdende middelen, kan de bloeddruk nog verder verminderen.

Lithium
Omkeerbare toenames van de serumlithiumspiegels en toxiciteit zijn gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-inhibitoren. Gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica kan de lithiumspiegels verder verhogen en daarmee het risico op lithiumtoxiciteit door ACE-inhibitoren vergroten.
Het gebruik van enalapril met lithium wordt daarom niet aanbevolen, echter in geval de combinatie nodig is, dienen de serumlithiumspiegels nauwgezet onder controle gehouden te worden (zie rubriek 4.4).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica
Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-inhibitoren kan aanleiding geven tot een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitoren
Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2 inhibitoren (COX-2 inhibitoren) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensieve geneesmiddelen verminderen. Bijgevolg kan het antihypertensief effect van angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren afgezwakt worden door NSAID's inclusief selectieve COX-2 inhibitoren.
De gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2 inhibitoren) en angiotensine II-receptor antagonisten of ACE-inhibitoren oefent een additief effect uit op de toename in serium kalium en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversiebel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder deze onder behandeling met diuretica).
Bijgevolg dient de combinatie met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en aandacht moet besteed worden aan monitoring van de nierfunctie na opstarten van de gelijktijdige behandeling en periodiek erna.

Goud
Nitritoïde reacties (symptomen omvatten blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die tegelijkertijd een behandeling met injecteerbaar goud (natriumaurothiomaleaat) als een ACE-remmende behandeling, waaronder enalapril, ondergaan.

Sympathicomimetica
Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-inhibitoren verminderen.

Antidiabetica
Er zijn aanwijzingen uit epidemiologische studies dat het gelijktijdige gebruik van ACE-inhibitoren en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) een toename van het bloedglucoseverlagende effect kunnen veroorzaken, met een risico op hypoglycemie. Dit fenomeen blijkt eerder op te treden in de eerste weken van de gelijktijdige behandeling en bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Alcohol
Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-inhibitoren.

Acetylsalicylzuur, trombolytica en β-blokkers
Enalapril kan veilig gelijktijdig met acetylsalicylzuur (in voor cardioprofylaxe geschikte dosering), trombolytica en β-blokkers gebruikt worden.

***Lercanidipine***

***Contra-indicaties van gelijktijdig gebruik***
CYP3A4-inhibitoren
Het is geweten dat lercanidipine door het enzym CYP3A4 gemetaboliseerd wordt waardoor CYP3A4-inhibitoren die gelijktijdig worden toegediend een invloed hebben op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine.
Een interactiestudie met ketoconazol, een sterke CYP3A4 remmer, toonde een aanzienlijke toename aan van de plasmaspiegels van lercanidipine (een 15-voudige toename van de AUC, en een 8-voudige toename van de $C_{max}$ van de eutomeer S-lercanidipine).
Gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met CYP3A4-inhibitoren (bvb. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine, clarithromycine) moet vermeden worden (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine
Na gelijktijdige toediening werden voor zowel lercanidipine als ciclosporine verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Een studie in jonge gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat wanneer ciclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend werd, de lercanidipine plasmaspiegels niet waren veranderd, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27%. Echter, het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met ciclosporine veroorzaakte een 3-voudige toename van de lercanidipine plasmaspiegels en een toename van de AUC van ciclosporine met 21%.
Ciclosporine en lercanidipine mogen niet gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.3).

Pompelmoes of pompelmoessap
Zoals voor andere dihydropyridines, is ook lercanidipine gevoelig aan inhibitie van het metabolisme door pompelmoes of pompelmoessap (grapefruitsap), met als gevolg een stijging van zijn systemische beschikbaarheid en een toegenomen hypotensief effect. Lercanidipine mag niet gelijktijdig met pompelmoes of pompelmoessap worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

***Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen***
CYP3A4-inductoren
Bij het gelijktijdig toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (bvb. fenytoïne, fenobarbital, 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
Gebruik van alcohol dient te worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensieve geneesmiddelen kan versterken (zie rubriek 4.4).

***Voorzorgsmaatregelen inclusief dosisaanpassing***
CYP3A4-substraten
Voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met andere CYP3A4-substraten, zoals terfenadine, astemizol en klasse-III-anti-arrhythmica zoals amiodaron, kinidine en sotalol.
Midazolam
Wanneer gelijktijdig met midazolam oraal toegediend aan een dosis van 20 mg lercanidipine aan oudere vrijwilligers, verhoogde de absorptie van lercanidipine (met ongeveer 40%) en verlaagde de snelheid van absorptie ($t_{max}$ was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). De midazolam concentraties veranderden niet.

Metoprolol
Wanneer lercanidipine gelijktijdig toegediend werd met metoprolol, een β-blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, 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 die wordt veroorzaakt door β-blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Desondanks kan lercanidipine veilig gelijktijdig met β-adrenoceptor blokkerende geneesmiddelen gebruikt worden, maar een aanpassing van de dosis kan vereist zijn.

Digoxine
Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met β-methyldigoxine was er geen bewijs van farmacokinetische interactie. Er werd echter een gemiddelde toename van 33% in $C_{max}$ van digoxine waargenomen, terwijl de AUC en renale klaring niet significant gewijzigd werden. Patiënten die gelijktijdig met digoxine worden behandeld moeten klinisch zorgvuldig worden opgevolgd voor tekenen van digoxinetoxiciteit.

***Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen***
Fluoxetine
Een interactiestudie met fluoxetine (een inhibitor van CYP2D6 en CYP3A4), uitgevoerd bij vrijwilligers van 65 ± 7 jaar (gemiddelde ± s.d.), heeft geen enkele klinisch relevante wijziging van de farmacokinetiek van lercanidipine aangetoond.

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

Simvastatine
Wanneer een dosis van 20 mg lercanidipine herhaaldelijk werd toegediend samen met 40 mg simvastatine, was de AUC van lercanidipine niet significant gewijzigd, terwijl de AUC van simvastatine met 56% steeg en de AUC van zijn actieve metaboliet β-hydroxyzuur met 28% steeg. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke wijzigingen klinisch relevant zijn. Er wordt geen interactie verwacht wanneer lercanidipine 's ochtends toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven voor een dergelijk geneesmiddel.

Warfarine
De gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Diuretica en ACE-inhibitoren
Lercanidipine werd veilig toegediend samen met diuretica en ACE-inhibitoren.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden
Zoals voor alle antihypertensiva geldt, kunnen toegenomen hypotensieve effecten optreden wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere

geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden, zoals alfablokkers voor de behandeling van urinaire symptomen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een afname van het hypotensieve effect worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroïden.

Pediatrische patiënten
Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

*Voor enalapril*
Het gebruik van ACE-inhibitoren (enalapril) wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). ACE-inhibitoren (enalapril) zijn gecontraïndiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
Epidemiologische bewijzen betreffende het teratogeniciteitsrisico na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet afdoende; een enigszins verhoogd risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij verderzetting van de behandeling met ACE-inhibitoren essentieel wordt geacht, moeten patiëntes die zwanger willen worden naar alternatieve bloeddrukverlagers worden overgeschakeld met aangetoonde veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden ingesteld. Het is bekend dat de blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde schelverbening) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) veroorzaakt (zie rubriek 5.3). Maternaal oligohydramnion, wat vermoedelijk een verminderde foetale nierfunctie weergeeft, is voorgekomen en kan resulteren in contracturen van de ledematen, craniofaciale deformaties en pulmonaire hypoplasie. Bij blootstelling aan een ACE-inhibitor vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is een echografie voor de controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen waarvan de moeder ACE-inhibitoren heeft ingenomen, moeten nabij worden opgevolgd voor hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).
*Voor lercanidipine*
Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3), maar deze effecten zijn wel waargenomen bij andere dihydropyridine stoffen.
Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

*Voor enalapril in combinatie met lercanidipine*
Er zijn geen of slechts beperkte gegevens rond gebruik van enalaprilmaleaat/lercanidipine HCl bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Zanicombo mag niet gebruikt worden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Het wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

*Voor enalapril*
Uit beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens blijkt dat zeer lage concentraties worden uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken te zijn, is het gebruik van Zanicombo tijdens de borstvoeding niet aanbevolen bij te vroeg geboren zuigelingen en tijdens de eerste weken na de bevalling omwille van het hypothetische risico van cardiovasculaire en renale effecten en onvoldoende klinische ervaring. Bij oudere zuigelingen kan het gebruik van Zanicombo bij een moeder die borstvoeding geeft, worden overwogen indien deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt opgevolgd voor bijwerkingen.

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

*Voor enalapril in combinatie met lercanidipine*
Het gebruik van Zanicombo in de periode van het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met lercanidipine. Omkeerbare biochemische veranderingen van het kopje van de spermatozoa die de fecundatie kunnen verminderen, zijn waargenomen bij patiënten die kanaalblokkers gebruikten.
In gevallen waarbij herhaalde malen de IVF behandeling mislukte, en waarvoor geen andere verklaring is gevonden, dient de mogelijkheid van calciumkanaal blokkers in overweging genomen te worden.

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

Zanicombo heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen . Voorzichtigheid is echter geboden aangezien duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en zelden slaperigheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van Zanicombo werd onderzocht in vijf dubbelblind gecontroleerde klinische studies en in twee lange termijn open-label extensie fasen. In totaal hebben 1141 patiënten Zanicombo gekregen in een dosis van 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg en 20 mg/20 mg. De bijwerkingen waargenomen met de combinatietherapie zijn dezelfde die reeds zijn waargenomen bij een of meer bestanddelen afzonderlijk. De meest gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Zanicombo waren hoesten (4,03%), duizeligheid (1,67%) en hoofdpijn (1,67%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen
In onderstaande tabel zijn bijwerkingen die werden gerapporteerd in gecontroleerde klinische studies met Zanicombo 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg en 20 mg/20 mg waarvoor een redelijk oorzakelijk verband bestaat, opgelijst volgens de MedDRA System Organ Class classificatie en volgens frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| | |
|---|---|
| **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** | |
| Soms: | Trombocytopenie |
| Zelden: | Verlaagde hemoglobine |
| **Immuunsysteemaandoeningen** | |
| Zelden: | Overgevoeligheid |
| **Voedings- en stofwisselingsstoornissen** | |
| Soms: | Hyperkaliëmie |
| **Psychische stoornissen** | |
| Soms: | Angst |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | |
| Vaak: | Duizeligheid, hoofdpijn |
| Soms: | Posturale duizeligheid |
| **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen** | |
| Soms: | Vertigo |
| Zelden: | Oorsuizen |
| **Hartaandoeningen** | |
| Soms: | Tachycardie, hartkloppingen |
| **Bloedvataandoeningen** | |
| Soms: | Overmatig blozen, hypotensie |
| Zelden: | Circulatoire collaps |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** | |
| Vaak: | Hoest |
| Zelden: | Droge keel, orofaryngeale pijn |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** | |
| Soms: | Buikpijn, constipatie, nausea |
| Zelden: | Dyspepsie, lipoedeem, tongstoornis, diarree, droge mond, gingivitis |
| **Lever- en galaandoeningen** | |

| | |
|---|---|
| Soms: | ALT verhoogd, AST verhoogd |
| **Huid- en onderhuidaandoeningen** | |
| Soms: | Erytheem |
| Zelden: | Angio-oedeem, zwelling in het gelaat, dermatitis, huiduitslag, urticaria |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** | |
| Soms: | Artralgie |
| **Nier- en urinewegaandoeningen** | |
| Soms: | Pollakisurie |
| Zelden: | Nocturie, polyurie |
| **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen** | |
| Zelden: | Erectiestoornissen |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** | |
| Soms: | Asthenie, vermoeidheid, het warm hebben, perifere oedeem |

*Bijwerkingen die voorkomen bij een enkele patiënt worden opgenomen onder de frequentie zelden.*

Additionele informatie over individuele bestanddelen.
Bijwerkingen gemeld met een van de afzonderlijke componenten (enalapril of lercanidipine) kunnen eveneens potentiële bijwerkingen zijn met Zanicombo, zelfs als ze niet waargenomen worden in klinische studies tijdens de post-marketing periode.

*Enalapril afzonderlijk*
De gerapporteerde bijwerkingen voor enalapril zijn onder andere:

*B1oed- en lymfestelselaandoeningen:*
Soms: anemie (met inbegrip van aplastische en hemolytische vormen)
Zelden: neutropenie, verlaagde hemoglobine, verlaagde hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergdepressie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten.

*Endocriene aandoeningen:*
Niet gekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

*Voedings- en stofwisselingsstoornissen:*
Soms: hypoglycemie (zie rubriek 4.4).

*Psychische stoornissen*
Vaak: depressie
Soms: verwardheid, zenuwachtigheid, slapeloosheid
Zelden: abnormaal dromen, slaapstoornissen.

*Zenuwstelselaandoeningen :*
Zeer vaak: duizeligheid
Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis
Soms: slaperigheid, paresthesie, vertigo

*Oogaandoeningen:*
Zeer vaak: wazig zien.

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*
Soms: tinnitus.

*Hartaandoeningen:*
Vaak: pijn op de borst, hartritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie
Soms: hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, eventueel secundair aan overmatige hypotensie bij patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4)
* De incidentie was vergelijkbaar met deze in placebo- en actieve controlegroepen in klinische studies.

*Vaataandoeningen:*
Vaak: hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie)
Soms: overmatig blozen, orthostatische hypotensie
Zelden: syndroom van Raynaud.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Zeer vaak: hoest
Vaak: dyspnoe
Soms: rhinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma
Zelden: longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie.

*Maagdarmstelselaandoeningen:*
Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: diarree, buikpijn
Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, geïrriteerde maag, droge mond, ulcus pepticus
Zelden: stomatitis/aften, glossitis
Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem.

*Lever- en galaandoeningen:*
Zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis - hepatocellulaire of cholestatische, hepatitis met necrose, cholestase (inclusief geelzucht).

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*
Vaak: uitslag, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx zijn gemeld (zie rubriek 4.4)
Soms: diaforese, pruritis, urticaria, alopecia
Zelden: multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie.

Er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positief voor antinucleaire antilichamen (ANA), verhoogde erythrocyten bezinkingssnelheid (ESR), eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid en andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*
Soms: spierkrampen.

*Nier- en urinewegaandoeningen:*
Soms: nierfunctiestoornissen, nierfalen, proteïnurie
Zelden: oligurie.

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*
Soms: impotentie
Zelden: gynaecomastie.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*
Zeer vaak: asthenie
Vaak: vermoeidheid
Soms: malaise, koorts.

*Onderzoeken:*
Vaak: hyperkaliëmie, verhoogd serumcreatinine
Soms: verhoogd bloedureumgehalte, hyponatriëmie
Zelden: verhoogde leverenzymen, verhoogd serumbilirubine.

*Lercanidipine afzonderlijk*
De vaakst gerapporteerde bijwerkingen tijdens klinische studies en uit post-marketing ervaring zijn perifeer oedeem, hoofdpijn, overmatig blozen, tachycardie en hartkloppingen.

*Immuunsysteemaandoeningen:*
Zelden: overgevoeligheid.

*Zenuwstelselaandoeningen:*
Vaak: hoofdpijn
Soms: duizeligheid
Zelden: slaperigheid, syncope.
*Hartaandoeningen:*
Vaak: tachycardie, hartkloppingen
Zelden: angina pectoris.

*Bloedvataandoeningen:*
Vaak: overmatig blozen
Zelden: hypotensie

*Maagdarmstelselaandoeningen:*
Soms: misselijkheid, dyspepsie, buikpijn
Zelden: braken, diarree
Niet bekend: gingivale hypertrofie[1], peritoneaal troebel effluent[1]
*Lever- en galaandoeningen*
Niet bekend: toename van serum transaminase[1]
*Huid- en onderhuidaandoeningen:*
Soms: uitslag, pruritus
Zelden: urticaria
Niet bekend: angio-oedeem[1]
*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*
Soms: myalgie.
*Nier- en urinewegaandoeningen:*
Soms: polyurie.
Zelden: pollakisurie
*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*
Vaak: perifeer oedeem
Soms: asthenie, vermoeidheid

Zelden: pijn in de borstkas

[1]Bijwerkingen via spontane meldingen gerapporteerd vanuit wereldwijde post-marketing ervaringen.
Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot pijn op de borst of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met bestaande angina pectoris een verhoogde frequentie, duur of ernst van deze aanvallen ervaren. Geïsoleerde gevallen van myocard infarct kunnen waargenomen worden.
Lercanidipine blijkt geen nadelig effect te hebben op bloedsuiker of serum lipide spiegels.

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:

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

## 4.9 Overdosering

Tijdens post-marketing ervaring werden sommige gevallen van opzettelijke overdosering waarbij hospitalisatie nodig was, gerapporteerd bij toediening van enalapril/lercanidipine bij doseringen van 100 tot 1000 mg elk. De gerapporteerde symptomen (verlaagde systolische bloeddruk, bradycardie, rusteloosheid, slaperigheid en pijn aan de zijde) kunnen ook te wijten zijn aan de gelijktijdige toediening van hoge doseringen van andere geneesmiddelen (bvb. β-blokkers).

Symptomen van overdosering met enalapril en lercanidipine alleen:
De opvallendste tekenen van overdosering die tot op heden zijn gemeld met enalapril, zijn uitgesproken hypotensie (die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint), tegelijkertijd met blokkade van het renine-angiotensinesysteem, en stupor.
Symptomen die in verband worden gebracht met een overdosering van ACE-inhibitoren zijn mogelijk circulatoire shock, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Na inname van 300 mg respectievelijk 440 mg enalapril werden enalaprilaatserumconcentraties gerapporteerd van 100-maal en 200-maal hoger dan die gewoonlijk gezien na therapeutische doses.
Net zoals bij andere dihydropyridines, kan een overdosering van lercanidipine resulteren in een excessieve perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en reflextachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat bradycardie en een negatief inotroop effect veroorzaakt. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling in geval van overdosering met enalapril en lercanidipine alleen:
De aanbevolen behandeling voor overdosering is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als de tabletten kort tevoren zijn ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorbentia of natriumsulfaat). Enalaprilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten permanent worden gevolgd.

Bij lercanidipine vereist klinisch significante hypotensie  actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van hart- en ademhalingsfunctie, verhoging van extremiteiten en aandacht voor het circulatievloeistofvolume en de 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. Omdat het product een hoge eiwitbinding heeft, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verwacht moeten in een high-care omgeving worden geobserveerd.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-inhibitoren en calciumkanaalblokkers: enalapril en lercanidipine, ATC-code: C09BB02

Zanicombo is een vaste combinatie van een ACE-inhibitor (enalapril) en een calciumkanaalblokker (lercanidipine), twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk te controleren bij patiënten met essentiële hypertensie.

Enalapril
Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensine-converterend enzym (ACE) is een peptidyldipeptidase, dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot

enalaprilaat gehydrolyseerd, dat ACE inhibeert. Inhibitie van ACE leidt tot een vermindering van angiotensine II in het plasma, dat zorgt voor een verhoogde plasmarenineactiviteit (door inhibitie van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

Aangezien ACE identiek is aan kininase II, kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit mechanisme op de therapeutische effecten van enalapril speelt, is nog niet duidelijk.

Hoewel het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk wordt toegeschreven aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, heeft enalapril ook bij patiënten met een laag reninegehalte een bloeddrukverlagend effect.

Het toedienen van enalapril aan hypertensieve patiënten verminderd de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder een significante verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische posturale hypotensie komt zelden voor. Bij sommige patiënten kan het enkele weken van behandeling duren tot een optimale bloeddrukverlaging is bereikt. Het abrupt stoppen met enalapril gaat niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de ACE-activiteit treedt gewoonlijk 2 tot 4 uur na orale toediening van een éénmalige dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking zet gewoonlijk na een uur in, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening wordt bereikt. De werkingsduur is dosisafhankelijk. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloedrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalapril was er een verhoging van de nierdoorbloeding, terwijl de glomerulaire filtratiesnelheid ongewijzigd bleef. Er waren geen tekenen van natrium- of waterretentie. Echter bij patiënten met een voor de behandeling bestaande lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid gewoonlijk toe.

In kortdurende klinische studies bij diabetici en niet-diabetici met een nieraandoening werd na inname van enalapril een afname gezien van de albuminurie en urine-excretie van IgG en totale hoeveelheid eiwit in de urine.

Twee grote gecontroleerde, gerandomiseerde studies, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-inhibitor met een angiotensine II receptor blokker onderzocht.
ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen, of type 2 diabetes mellitus met bewezen orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie. Deze studies hebben geen significant gunstig effect op renale en/of cardiovasculaire uitkomst en mortaliteit aangetoond, terwijl in vergelijking met monotherapie een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en/of hypotensie werd waargenomen. Gezien hun gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-inhibitoren en angiotensine II receptor blokkers.
ACE-inhibitoren en angiotensine II receptor blokkers dienen bijgevolg niet gelijktijdig gebruikt te worden bij patiënten met diabetische nefropathie.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie ontworpen om het voordeel na te gaan van toevoeging van aliskiren aan een standaard- behandeling met een ACE-inhibitor of met een angiotensine II receptor blokker, bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en chronische nierziekte, cardiovasculaire aandoening of beide. De studie werd vroegtijdig stopgezet omwille van een toegenomen risico op nadelige uitkomst. Cardiovasculaire sterfte en beroerte kwamen allebei numeriek frequenter voor binnen de aliskiren groep dan binnen de placebogroep en bijwerkingen en ernstige vermoedelijke bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen) werden frequenter gemeld binnen de aliskiren groep dan binnen de placebogroep.

Lercanidipine
Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door het membraan in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkings-mechanisme van lercanidipine kan verklaard worden door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt. Ondanks zijn korte farmacokinetische halfwaardetijd heeft lercanidipine wegens zijn hoge membraan partitiecoëfficiënt een verlengde bloeddrukverlagende werking en heeft het geen negatief inotroop effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit.

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

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

Enalapril/lercanidipine
De combinatie van deze stoffen heeft een additief antihypertensief effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door elk component afzonderlijk.

- Zanicombo 10 mg/10 mg

In een add-on, dubbelblinde, pivotale fase-III klinische studie, uitgevoerd bij 342 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor lercanidipine 10 mg (gedefinieerd als diastolische bloeddruk in zittende positie (SDBP) 95-114 en systolische bloeddruk in zittende positie (SSBP) 140-189 mmHg), was de verlaging van de SSBP 5,4 mmHg groter met de combinate enalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg dan met lercanidipine 10 mg alleen na 12 weken dubbelblinde behandeling (- 7,7 mm Hg versus - 2,3 mm Hg, $p < 0,001$). Ook de verlaging van de SDBP was 2,8 mmHg groter met de combinatie vergeleken met de monotherapie (-7,1 mm Hg versus -4,3 mm Hg, $p < 0,001$).
Het aantal responders was significant hoger bij de combinatie dan bij monotherapie: 41% versus 24% ($p < 0,001$) voor de SSBP en 35% versus 24% ($p = 0,032$) voor de SDBP. Een significant hoger percentage van patiënten op combinatietherapie bereikte een genormaliseerde SSBP (39% versus 22%, $p < 0,001$) en SDBP (29% versus 19%, $p = 0,023$), vergeleken met patiënten op monotherapie.
In het open-label lange termijn vervolgonderzoek was een titratie naar de combinatie enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg toegestaan indien de bloeddruk > 140/90 mm Hg bleef: titratie vond plaats bij 133/221 patiënten en SDBP normaliseerde na titratie bij 1/3 van deze gevallen.

- Zanicombo 20 mg/10 mg

In een add-on, dubbelblinde, pivotale fase-3 klinische studie, uitgevoerd bij 327 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor enalapril 20 mg (gedefinieerd als SDBP 95-114 mmHg en SSBP 140-189 mmHg), bereikten patiënten met enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg een significant grotere verlaging van de SSBP dan deze met monotherapie (-9,8 versus -6,7 mm Hg, $p = 0,013$) en voor SDBP (-9,2 versus -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Het aantal responders was niet significant hoger met combinatie therapie dan met monotherapie (53% versus 43%, $p = 0,076$ voor SDBP en 41% versus 33%, $p = 0,116$ voor SSBP) en een niet significant hoger percentage patiënten onder combinatie therapie ervoeren een normalisatie van SDBP (48% versus 37%, $p = 0,055$) en van SSBP (33% versus 28%, $p = 0,325$) vergeleken met patiënten op monotherapie.

- Zanicombo 20 mg/20 mg

In een placebo en een actief gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie met factorieel ontwerp, uitgevoerd op 1039 patiënten met matige hypertensie (gedefinieerd als SDBP op kantoor 100-109 mmHg, SSBP < 180 mmHg en DBP thuis ≥ 85 mmHg thuis), patiënten op enalapril 20 mg/ lercanidipine 20 mg hadden significant grotere verminderingen van de SDBP en SSBP thuis en op kantoor vergeleken met placebo (p < 0,001). Klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, n = 113) vergeleken met enalapril 20 mg (-11,3 mmHg, p = 0,004, n = 113) of lercanidipine 20 mg alleen (-13,0 mmHg, p = 0,092, n = 113). Gelijkaardig werden er klinisch relevante verschillen in de verandering van de baseline SSBP op kantoor waargenomen tussen combinatietherapie 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) vergeleken met lercanidipine 20 mg (-13,00 mmHg, p = 0,002) of enalapril 20 mg alleen (-15,3 mmHg, p = 0,055). Klinisch relevante verschillen werden ook waargenomen in SBP en DBP thuis. Een significante toename in aantal responders voor SDBP (75%) en SSBP (71%) werd waargenomen met combinatietherapie 20 mg/20 mg over placebo (p < 0,001) en beide monotherapieën (p < 0,01). Normalisatie van de bloeddruk was bereikt bij een hoger percentage van patiënten behandeld met de combinatietherapie 20 mg/20 mg (42%) dan met placebo (22%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van enalapril en lercanidipine.

Farmacokinetiek van enalapril

*Absorptie*
Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de mate van absorptie van oraal enalapril ongeveer 60%. De absorptie van enalapril via orale weg wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

*Distributie*
Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalaprilaat, een krachtige remmer van ACE. De piekplasmaconcentratie van enalaprilaat treedt ongeveer 4 uur na een orale dosis van enalaprilmaleaat op. De effectieve halfwaardetijd voor geaccumuleerd enalaprilaat na opeen-volgende orale doses van enalapril is 11 uur. Bij personen met een normale nierfunctie werd een steady state enalaprilaat plasmaconcentratie bereikt na vier dagen behandeling.
In het bereik van therapeutische relevante concentraties, is de humane plasmaproteine binding van enalaprilaat niet hoger dan 60%.

*Biotransformatie*
Met uitzondering van de omzetting in enalaprilaat is er geen aanwijzing dat enalapril in significante mate wordt gemetaboliseerd.

*Eliminatie*
De uitscheiding van enalaprilaat vindt voornamelijk renaal plaats. De belangrijkste bestanddelen in de urine zijn enalaprilaat, dat ongeveer 40% van de dosis uitmaakt en onveranderd enalapril (ongeveer 20%).

*Verminderde nierfunctie*
Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalaprilaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalaprilaat in de steady state, na toediening van 5 mg eenmaal daags, ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 mg/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. Bij deze mate van nierinsufficiëntie is de effectieve halfwaardetijd van enalaprilaat, na herhaalde doses enalaprilmaleaat, verlengd en de tijd tot het bereiken van de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2).
Enalaprilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

*Borstvoeding*
Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg bij vijf postpartale vrouwen bedroeg de gemiddelde piekconcentratie van enalapril in de melk 1,7 µg/l (bereik 0,54 tot 5,9 µg/l) 4 tot 6 uur na toediening. De gemiddelde enalaprilaatconcentratie bedroeg 1,7 µg/l (bereik 1,2 tot 2,3 µg/l); de pieken werden op verschillende tijdstippen bereikt over de periode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de piekconcentraties in de melk, zou de maximale opname bij een uitsluitend met moedermelk gevoede zuigeling 0,16% bedragen van de voor maternaal gewicht gecorrigeerde dosering. Bij een vrouw die gedurende 11 maanden dagelijks oraal 10 mg enalapril had ingenomen, bedroeg de piekconcentratie van enalapril in de melk 2 µg/l 4 uur na toediening en de piekconcentratie van enalaprilaat bedroeg 0,75 µg/l ongeveer 9 uur na toediening. De totale hoeveelheid enalapril en enalaprilaat die tijdens de periode van 24 uur in de melk werd gemeten, bedroeg respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l melk. De enalaprilaat-concentraties in de melk waren niet detecteerbaar (< 0,2 µg/l) 4 uur na een enkelvoudige 5 mg dosis enalapril bij één moeder en 10 mg bij twee moeders; de enalaprilconcentraties werden niet bepaald.
Farmacokinetiek van lercanidipine

*Absorptie*
Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en piekplasmaspiegels 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%. De biologische beschikbaarheid bij inname wordt echter gereduceerd 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. Het geneesmiddel 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 plasma-eiwitten 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; de oorspronkelijke stof wordt niet teruggevonden in de urine of feces. Het wordt vooral 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 lichte mate de twee enzymen CYP3A4 en CYP2D6 remt in concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger zijn dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na toediening van een dosis van 20 mg.

Daarnaast bleek uit interactiestudies bij de mens dat lercanidipine de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, of van 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*
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 piekplasmaspiegels in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de ratio 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende doseringen.

*Speciale populaties*
Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen of met milde tot matige leverstoornissen was het farmacokinetische gedrag van lercanidipine gelijkaardig aan dat van de gemiddelde patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere concentraties (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

Enalapril/lercanidipine combinatie
De mogelijke toxiciteit van de vaste combinatie van enalapril en lercanidipine werd in ratten onderzocht na orale toediening tot drie maanden en in twee genotoxiciteitsstudies. De combinatie had geen invloed op het toxicologische profiel van de twee afzonderlijke bestanddelen.

De volgende gegevens zijn beschikbaar voor de twee afzonderlijke bestanddelen, enalapril en lercanidipine.

Enalapril
Niet-klinische gegevens duiden op geen specifiek gevaar voor mensen, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit suggereert dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en de voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin vrouwelijke ratten voor de paring en gedurende de zwangerschap gedoseerd werden, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien.
De stof blijkt de placenta te passeren en over te gaan in de moedermelk. Van angiotensine-converterend enzym-inhibitoren als klasse is aangetoond dat zij aanleiding geven tot nadelige effecten in de late fase van de foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren effecten, in het bijzonder, met betrekking tot de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uterine groeiremming en een gesloten ductus arteriosus zijn ook waargenomen. Men denkt deze afwijkingen in de ontwikkeling gedeeltelijk toe te kunnen schrijven aan een direct effect van ACE-inhibitoren op het foetale renine-angiotensinesysteem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van maternale hypotensie en een afname van de foetale-placentale doorbloeding en de voorziening van zuurstof en voedingstoffen aan de foetus.
Lercanidipine
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens, gebaseerd op conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.
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 overdreven hoge farmacodynamische werking.
De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten waren onaangetast bij behandeling met lercanidipine, maar hoge doses veroorzaakten echter pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de foetale ontwikkeling. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen, maar andere dihydropyridines zijn teratogeen gebleken bij dieren. Lercanidipine wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystocie op.

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

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeel glycolaat
Povidon K30
Natriumwaterstofcarbonaat
Magnesium stearaat

*Omhulling:*
Hypromellose 5 cP
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol 6000
Aluminiumlak chinolinegeel (E104)
Geel ijzeroxide (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Bewaren beneden 25°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide-aluminium-PVC/aluminium blisterverpakking
Verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 en 100 tabletten.

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

RECORDATI Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE325412

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/10/2008
Datum van laatste verlenging: 22/12/2014

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum :12/2024
Goedkeuringsdatum: 12/2024