SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zanidip 10 mg filmomhulde tabletten
Zanidip 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg lercanidipine hydrochloride (komt overeen met 9,4 mg lercanidipine).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg lercanidipine hydrochloride (komt overeen met 18,8 mg lercanidipine).

Hulpstoffen met bekend effect:
Een filmomhulde tablet van 10 mg bevat 30 mg lactose monohydraat
Een filmomhulde tablet van 20 mg bevat 60 mg lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

10 mg filmomhulde tablet.
Gele, ronde, biconvexe tabletten van 6.5mm, met een breukgleuf aan één zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

20 mg filmomhulde tablet.
Roze, ronde, biconvexe tabletten van 8.5mm, met een breukgleuf aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zanidip is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen orale dosering bedraagt éénmaal daags 10 mg tenminste 15 minuten vóór 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 het maximale antihypertensieve effect duidelijk is.

Zanidip kan worden toegevoegd aan de medicatie van sommige patiënten, die niet voldoende reageren op een enkelvoudig antihypertensief middel, zoals een bètablokker (atenolol), een diureticum (hydrochloorthiazide) of een ACE-inhibitor (captopril of enalapril).

Gezien de steile dosisresponscurve met een plateau bij doseringen tussen 20 en 30 mg, is het niet waarschijnlijk dat de werkzaamheid nog wordt verhoogd door hogere doseringen, terwijl de ongewenste effecten wel kunnen toenemen.

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

Pediatrische populatie: De veiligheid en werkzaamheid van Zanidip bij kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met nier- of leverproblemen: in het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel het normaal 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 leverbeschadiging en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Zanidip is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverbeschadiging of bij patiënten met ernstige nierbeschadiging (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min), inclusief patiënten die dialyse ondergaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toedieng
Voorzorgen die moeten genomen worden voor het gebruik of de toediening van het geneesmiddel:

- de behandeling wordt bij voorkeur toegediend ’s ochtends minstens 15 minuten voor het ontbijt.
- gebruik Zanidip niet in combinatie met pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.3 en 4.5).

4.3 Contraindicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Obstructie in het uitgangstraject van de linker ventrikel.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige leverbeschadiging.
- Ernstige nierbeschadiging (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min), inclusief patiënten die dialyse ondergaan.
- Gelijktijdig gebruik met:

- sterke CYP3A4 inhibitoren (zie rubriek 4.5),
- ciclosporine (zie rubriek 4.5),
- pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sick sinus syndroom
Lercanidipine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met het sick sinus syndroom (zonder pacemaker).

Linker ventrikel dysfunctie
Hoewel in hemodynamisch gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat de ventrikelfunctie niet vermindert, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel.

Ischemische hartziekte
Er is gesuggereerd dat sommige kortwerkende dihydropyridines geassocieerd kunnen zijn met een verhoogd cardiovasculair risico 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 nier- of leverfunctiestoornissen
In het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel de gewoonlijk aanbevolen dosering van dagelijks 10 mg verdragen kan worden, moet men voorzichtig zijn met een verhoging tot 20 mg per dag.
Het bloeddrukverlagend effect kan verhoogd zijn bij patiënten met matige leverbeschadiging en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.
Lercanidipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverbeschadiging of nierbeschadiging (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min), inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

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.

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

Alochol
Het gebruik van alcohol dient te worden vermeden aangezien dit het effect van vasodilaterende antihypertensieve 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.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Zanidip werden niet aangetoond bij kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties van gelijktijdig gebruik
CYP3A4 inhibitoren
Het is bekend dat lercanidipine gemetaboliseerd wordt door het CYP3A4 enzym; bijgevolg kunnen gelijktijdig toegediende inhibitoren en inductoren van CYP3A4 een invloed hebben op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine. Een interactiestudie met een sterke CYP3A4 inhibitor, ketoconazol, heeft een belangrijke stijging aangetoond van de plasmaspiegels van lercanidipine (een vijftienvoudige stijging van de AUC en een achtvoudige stijging van de C_{max} van de actieve enantiomeer S-lercanidipine).
Het gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met CYP3A4 inhibitoren (vb. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine, clarithromycine) dient vermeden te worden (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine
Verhoogde plasmaconcentraties van zowel lercanidipine als ciclosporine werden waargenomen bij een gelijktijdige toediening. Een studie in jonge gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat, wanneer ciclosporine 3 uur na de inname van lercanidipine werd toegediend, de plasmaconcentraties van lercanidipine niet wijzigden, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27%. Echter, de gelijktijdige toediening van lercanidipine met ciclosporine gaf aanleiding tot een drievoudige toename van de plasmaconcentraties van lercanidipine en een toename van de AUC van ciclosporine met 21%. Ciclosporine en lercanidipine zouden niet gelijktijdig toegediend mogen worden (zie rubriek 4.3).

Pompelmoes of pompelmoessap
Zoals voor andere dihydropyridines, is lercanidipine gevoelig voor de remming van het metabolisme door pompelmoes of pompelmoessap, met als gevolg een stijging van zijn systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect. Lercanidipine mag niet gelijktijdig met pompelmoes of pompelmoessap ingenomen 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, carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook meer frequent dan gewoonlijk gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Alcohol
Alcohol moet worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4).

Voorzorgsmaatregelen inclusief dosisaanpassing

CYP3A4 substraten

Men dient ook waakzaam te zijn wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt voorgeschreven met andere substraten van CYP3A4, zoals terfenadine, astemizol, klasse III anti-aritmica zoals amiodaron, kinidine en sotalol.

Midazolam

Wanneer gelijktijdig midazolam p.o. aan een dosis van 20 mg werd toegediend aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de absorptiesnelheid was afgenomen (t_{max} was afgenomen van 1,75 naar 3 uur). De midazolamconcentraties waren niet gewijzigd.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine gelijktijdig werd toegediend met metoprolol, een β-blokker die voornamelijk door de lever wordt geëlimineerd, bleef de biologische beschikbaarheid van metoprolol ongewijzigd terwijl deze van lercanidipine met 50 % werd verminderd. Dit effect kan te wijten zijn aan de vermindering van de bloeddoorstroming in de lever veroorzaakt door ß-blokkers, en kan dus ook optreden met andere geneesmiddelen van deze klasse. Bijgevolg kan lercanidipine veilig samen met β-adrenoceptorblokkers worden toegediend, maar dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met β-methyldigoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Er werd echter een gemiddelde toename van 33% in C_{max} van waargenomen, terwijl de AUC en renale klaring niet signifcant 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 (gemiddeld ± s.d.), heeft geen enkele klinisch relevante wijziging aangetoond in de farmacokinetiek van lercanidipine.

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 toegediend werd 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 aangewezen voor dergelijk geneesmiddel.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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. Zanidip wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met lercanidipine. Reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa die de bevruchting kunnen aantasten, werden gemeld bij sommige patiënten, behandeld met kanaalblokkers. In gevallen waarin herhaalde in-vitro fertilisatie niet succesvol is en waarvoor geen andere verklaring kan gevonden worden, moet de mogelijkheid van calciumantagonisten als oorzaak overwogen worden.

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

Zanidip 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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die placebo ontvingen) en in actief gecontroleerde en ongecontroleerde langetermijn klinische studies op een totaal van 3676 patiënten met hypertensie die lercanidipine kregen.
De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies en postmarketingervaring zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, overmatig blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
In onderstaande tabel worden de bijwerkingen opgelijst die in de klinische studies en tijdens de wereldwijde postmarketingervaring zijn gemeld en waarvan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat er een causale relatie bestaat met het gebruikte geneesmiddel. Deze bijwerkingen zijn ingedeeld in de systeem/orgaanklassen en frequenties volgens MedDRA: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de waargenomen bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeem/Orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid	somnolentie syncope	
Hartaandoeningen	tachycardie hartkloppingen		angina pectoris	
Bloedvataandoeningen	overmatig blozen	hypotensie		
Maagdarmstelselaandoeningen		dyspepsie misselijkheid bovenbuikpijn	braken diarree	Gingivale hypertrofie[1] Peritoneale troebele uitloop-vloeistof[1]
Lever- en galaandoeningen				serum transaminase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		rash pruritus	urticaria	angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		myalgie		
Nier- en urinewegaandoeningen		polyurie	pollakisurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	perifeer oedeem	asthenie vermoeidheid	borstkaspijn	

[1]bijwerkingen van spontane meldingen in de wereldwijde post-marketing

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
In placebogecontroleerde klinische studies was de incidentie van perifeer oedeem 0,9% bij lercanidipine 10-20 mg en 0,83% bij placebo. De frequentie liep op tot 2% in de algehele studiepopulatie waarin ook de langetermijn klinische studies werden geïncludeerd.
Lercanidipine lijkt geen nadelige invloed te hebben op de bloedsuiker of serumlipidenspiegels.
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 de 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 nationale meldsysteem:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Vanuit de postmarketing ervaring met lercanidipine zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd van 30-40 mg tot 800 mg, waaronder meldingen van zelfmoordpogingen.

Symptomen
Zoals bij andere dihydropyridines kan verwacht worden dat overdosering met lercanidipine leidt tot excessieve perifere vaatverwijding met duidelijke hypotensie en reflextachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat leidt tot bradycardie en een negatief inotroop effect. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met gevallen van overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling
Klinisch significante hypotensie vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van de cardiale en respiratoire functies, elevatie van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urineproductie. Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van essentieel belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënt gedurende minimaal 24 uur wordt opgevolgd. 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: selectieve calciumkanaalblokker met hoofdzakelijk vasculaire effecten - Dihydropyridine derivaten, ATC-code: C08CA13

Werkingsmechanisme
Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de transmembranaire instroom van calcium in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensief werkingsmechanisme 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 verlengde bloeddrukverlagende activiteit, als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt. Het heeft geen negatief inotroop effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit.
De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door Zanidip, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten een acute hypotensie met reflextachycardie zelden werd waargenomen.
Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking van lercanidipine voornamelijk veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De klinische werkzaamheid en veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine en 603 patiënten kregen die placebo kregen) en in actief gecontroleerde en niet-gecontroleerde langetermijn klinische studies bij een totaal van 3676 hypertensiepatiënten.
De meeste klinische studies werden uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie (inclusief ouderen en diabetische patiënten), die lercanidipine alleen of in combinatie met ACE-inhibitoren, diuretica of bètablokkers ontvingen.

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 diastolische bloeddruk ± SD van 114.5 ± 3.7 mmHg) aan dat de bloeddruk bij 40 % van de 25 patiënten was genormaliseerd met 20 mg Zanidip éénmaal per dag en bij 56 % van 25 patiënten met tweemaal daags 10 mg Zanidip. In een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie bleek Zanidip werkzaam in het verlagen van de systolische bloeddruk van een gemiddelde beginwaarde van 172,6 ± 5,6 mmHg naar 140,2 ± 8,7 mmHg.

Pediatrische patiënten
Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij de pediatrische populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Zanidip wordt volledig geabsorbeerd na orale inname van 10 tot 20 mg en piekplasmaspiegels van respectievelijk 3,30 ± 2,09 ng/ml en 7,66 ± 5,90 ng/ml worden ongeveer 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de t_{max} 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.
Wegens het hoog first-pass metabolisme bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van Zanidip, oraal toegediend aan patiënten die voedsel ingenomen hadden, ongeveer 10%, alhoewel dit verminderd is tot 1/3 wanneer het werd toegediend aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand.
De orale biologische beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer Zanidip binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Zanidip dient dan ook vóór de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie
De distributie vanuit het plasma naar de weefsels en organen is snel en omvangrijk. Meer dan 98 % van het lercanidipine wordt aan serumeiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitspiegels verlaagd zijn in patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie
Zanidip wordt op grote schaal gemetaboliseerd door CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of faeces. Het wordt voornamelijk omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50 % van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden.

"*In vitro*" experimenten met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat lercanidipine een zekere graad van inhibitie van CYP3A4 en CYP2D6 vertoont bij concentraties die 160, respectievelijk 40 maal hoger lagen dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Bovendien toonden interactiestudies bij de mens aan dat lercanidipine de plasmaconcentratie van midazolam, een typisch substraat van CYP3A4, noch deze van metoprolol, een typisch substraat van CYP2D6, wijzigde. Daarom wordt een inhibitie door Zanidip van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 en CYP2D6 niet verwacht bij therapeutische doses.

Eliminatie
De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.
Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur werd berekend. De therapeutische activiteit duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembraan. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

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

Speciale populaties
Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen werd aangetoond dat het farmacokinetisch gedrag van lercanidipine vergelijkbaar is met dat waargenomen in de algemene patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverbeschadiging 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 bij proefdieren toonde geen effect op het autonome en centrale zenuwstelsel of op de gastro-intestinale functies bij antihypertensieve doseringen.

De relevante effecten die zijn waargenomen in langdurige studies bij ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de gekende effecten van hoge doseringen calciumantagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

Lercanidipine was niet genotoxisch en er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit.

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

Er zijn geen aanwijzingen voor teratogene effecten in 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, dystokie op.

De verdeling van lercanidipine en/of zijn 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:

- lactose monohydraat
- microkristallijne cellulose
- natriumzetmeelglycolaat
- povidone K30
- magnesiumstearaat.

Filmomhulling mengsel:

- hypromellose
- talk
- titaandioxide (E171)
- macrogol 6000
- ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/ opake PVC blisterverpakkingen.
10 mg filmomhulde tablet: Verpakkingen met 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 en 100 tabletten*.
20 mg filmomhulde tablet: Verpakkingen van 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 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 de lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Ierland

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

10 mg filmomhulde tablet: BE185832
20 mg filmomhulde tablet: BE259165

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7/10/1997.

Datum van laatste verlenging: 11/04/2006.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 12/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024