

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lercanidipin Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

Lercanidipin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine, équivalent à 9,4 mg de lercanidipine.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 28,5 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine, équivalent à 18,8 mg de lercanidipine.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 57 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

10 mg comprimé pelliculé :

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de 6,5 mm, de couleur jaune, munis d'une barre de cassure sur une face et portant l'inscription « L » sur l'autre face.

20 mg comprimé pelliculé :

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, de 8,5 mm, de couleur rose, munis d'une barre de cassure sur une face et portant l'inscription « L » sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lercanidipin Sandoz est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 10 mg par voie orale, une fois par jour, pris au moins 15 minutes avant le repas ; la dose peut être augmentée à 20 mg en fonction de la réponse individuelle du patient.

La titration de la dose doit être progressive, étant donné qu'il peut s'écouler environ 2 semaines avant que l'effet antihypertenseur maximal ne soit apparent.

Certains individus n'obtenant pas un contrôle tensionnel adéquat avec un seul agent antihypertenseur peuvent tirer des bénéfices de l'ajout de lercanidipine à un traitement par bêta-adrenoceptor bloquants (aténolol), diurétiques (hydrochlorothiazide) ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril ou énalapril).

Étant donné que la courbe dose-réponse est abrupte, avec un plateau aux doses comprises entre 20-30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente à des doses plus élevées, tandis que les effets indésirables peuvent être majorés.

Personnes âgées

Bien que les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique suggèrent qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la dose quotidienne, il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de l'instauration du traitement chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la lercanidipine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale ou hépatique

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de l'instauration du traitement chez des patients présentant une dysfonction rénale ou hépatique légère à modérée. Bien que ces sous-groupes puissent tolérer le schéma posologique habituellement recommandé, une augmentation de la dose à 20 mg par jour doit être envisagée avec prudence.

L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ce qui peut par conséquent nécessiter une adaptation posologique.

La lercanidipine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés (voir rubriques 4.3 et 4.4) .

Mode d'administration

Voie orale

Des précautions doivent être prises avant de manipuler ou d'administrer le médicament :

- Il est préférable que le traitement soit administré le matin, au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner.
- Ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (voir rubriques 4.3 et 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).
- Femmes en âge de procréer, à moins qu'un moyen de contraception efficace ne soit utilisé.
- Obstruction de la chambre de chasse ventriculaire gauche.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable
- Insuffisance hépatique sévère .
- Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés

- Dans le mois suivant un infarctus myocardique.
- Co-administration avec :
 - de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5),
 - la ciclosporine (voir rubrique 4.5),
 - le pamplemousse ou le jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie du nœud sinusal

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de l'utilisation de lercanidipine chez des patients présentant une maladie du nœud sinusal (en l'absence de pacemaker).

Dysfonction du ventricule gauche

Bien que les études hémodynamiques contrôlées n'aient pas révélé de diminution de la fonction ventriculaire, la prudence est également requise chez les patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche.

Maladie cardiaque ischémique

On a suggéré que certaines dihydropyridines à courte durée d'action peuvent être associées à un risque cardiovasculaire accru chez des patients souffrant de cardiopathies ischémiques. Bien que la lercanidipine ait une longue durée d'action, la prudence est de rigueur chez ces patients.

Certaines dihydropyridines peuvent rarement entraîner des douleurs précordiales ou de l'angor. Il arrive très rarement que des patients souffrant d'angor préexistant puissent présenter une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité de ces crises.

Des cas isolés d'infarctus myocardique peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Utilisation en cas de troubles de la fonction rénale ou hépatique

Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de l'instauration du traitement chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Bien que ces sous-groupes puissent tolérer le schéma posologique habituellement recommandé, une augmentation de la dose à 20 mg par jour doit être envisagée avec prudence.

L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, ce qui peut par conséquent nécessiter une adaptation de la dose.

La lercanidipine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris les patients sous dialyse (voir rubrique 4.2 et 4.3).

Dialyse péritonéale

La lercanidipine a été associée au développement d'effluents péritonéaux troubles chez les patients sous dialyse péritonéale. La turbidité est due à une augmentation de la concentration en triglycérides dans l'effluent péritonéal. Bien que le mécanisme soit inconnu, la turbidité tend à disparaître rapidement après le retrait de la lercanidipine. Il s'agit d'une association importante à reconnaître, car l'effluent péritonéal trouble peut être confondu avec une péritonite infectieuse, entraînant une hospitalisation et une administration d'antibiotiques inutile.

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anti-épileptiques (par exemple phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire la concentration plasmatique de lercanidipine et, de ce fait, l'efficacité de la lercanidipine peut être inférieure aux attentes (voir rubrique 4.5).

Alcool

L'alcool doit être évité, étant donné qu'il peut potentialiser l'effet des médicaments antihypertenseurs vasodilatateurs (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de la lercanidipine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Lercanidipin Sandoz contient du lactose et du sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Inhibiteurs du CYP3A4

On sait que la lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4 et il est dès lors possible que les inhibiteurs du CYP3A4 administrés concomitamment interagissent avec le métabolisme et l'élimination de la lercanidipine.

Il faut éviter l'administration simultanée de lercanidipine et d'inhibiteurs du CYP3A4 (p.ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine) (voir rubrique 4.3).

Une étude d'interaction avec un puissant inhibiteur du CYP3A4, le kétoconazole, a montré une augmentation considérable des taux plasmatiques de lercanidipine (une multiplication par 15 fois de l'AUC et une multiplication par 8 fois de la C_{max} pour l'énantiomère S-lercanidipine).

Ciclosporine

La ciclosporine et la lercanidipine ne doivent pas être administrées simultanément (voir rubrique 4.3).

On a observé une élévation des taux plasmatiques de lercanidipine et de ciclosporine après leur administration concomitante. Une étude conduite chez de jeunes volontaires en bonne santé a montré que les taux plasmatiques de lercanidipine ne se modifiaient pas lorsque la ciclosporine était administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, tandis que l'AUC de la ciclosporine augmentait de 27%. Cependant, l'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné un triplement des taux plasmatiques de lercanidipine et une augmentation de 21% de l'AUC de la ciclosporine.

Pamplemousse et jus de pamplemousse

La lercanidipine ne doit pas être prise avec du pamplemousse et le jus de pamplemousse (voir rubrique 4.3).

Comme c'est le cas avec d'autres dihydropyridines, la lercanidipine est sensible à l'inhibition du métabolisme par le jus de pamplemousse, avec comme conséquence une élévation de sa disponibilité systémique et une augmentation de l'effet hypotenseur.

Précautions, y compris ajustement de la dose

Midazolam

Lorsqu'elle était administrée à une dose de 20 mg en même temps que du midazolam par voie orale à des volontaires en bonne santé, l'absorption de la lercanidipine était augmentée (d'environ 40%) et la

vitesse d'absorption était diminuée (le t_{max} passait de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam n'étaient pas modifiées.

Substrats du CYP3A4

Il convient de faire particulièrement attention lorsque la lercanidipine est administrée en association avec d'autres substrats du CYP3A4, p. ex. la terfénadine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III, tels que l'amiodarone ou la quinidine et le sotalol.

Digoxine

Lors de l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des patients traités chroniquement par bêta-méthylidigoxine, aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été relevé. Des volontaires en bonne santé, à jeun, traités par digoxine, ont présenté une augmentation moyenne de 33% de la C_{max} de la digoxine, après une administration de 20 mg de lercanidipine, tandis que l'AUC et la clairance rénale n'étaient pas modifiées de manière significative. Les patients traités concomitamment par digoxine doivent être étroitement suivis cliniquement, à la recherche de signes de toxicité de la digoxine.

Métoprolol

Lors de l'administration simultanée de la lercanidipine avec le métoprolol, un bêtabloquant éliminé principalement par le foie, la biodisponibilité du métoprolol est restée inchangée, tandis que celle de la lercanidipine a été réduite de moitié. Cet effet peut résulter de la diminution du flux sanguin hépatique par les bêtabloquants, et peut par conséquent se produire avec d'autres médicaments appartenant à cette classe pharmacothérapeutique. Par conséquent, la lercanidipine peut être administrée en toute sécurité en concomitance avec des bêta-adrenoceptor bloquants, bien qu'un ajustement posologique puisse s'avérer nécessaire.

Utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs du CYP3A4

L'administration simultanée de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (p.ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et la rifampicine doit être envisagée avec prudence, étant donné que l'effet antihypertenseur peut être réduit ; il faut surveiller la tension artérielle plus fréquemment que d'habitude (voir rubrique 4.4).

Alcool

L'alcool doit être évité, étant donné qu'il peut potentialiser l'effet des médicaments antihypertenseurs vasodilatateurs (voir rubrique 4.4).

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Fluoxétine

Une étude d'interaction avec la fluoxétine (un inhibiteur du CYP2D6 et du CYP3A4), réalisée chez des volontaires âgés de 65 ans \pm 7 ans (moyenne \pm écart-type), n'a montré aucune modification cliniquement pertinente de la pharmacocinétique de la lercanidipine.

Cimétidine

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 800 mg de cimétidine n'entraîne aucune modification considérable des concentrations plasmatiques de la lercanidipine. A des doses plus élevées, il conviendra de faire preuve de prudence étant donné que la biodisponibilité et l'effet hypotenseur de la lercanidipine peuvent être augmentés.

Simvastatine

En cas d'administration répétée d'une dose de 20 mg de lercanidipine en concomitance avec une dose de 40 mg de simvastatine, l'ASC de la lercanidipine n'a pas été considérablement modifiée, tandis que

l'ASC de la simvastatine a été augmentée de 56 %, et celle de son métabolite actif – le bêta-hydroxy acide – de 28 %. Il est peu probable que de telles modifications soient cliniquement pertinentes. Aucune interaction n'est attendue si la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, tel que cela est indiqué pour ce médicament.

Warfarine

L'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des volontaires en bonne santé, à jeun, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la warfarine.

Diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion

La lercanidipine a été administrée sans danger avec des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Autres médicaments affectant la pression artérielle

Comme pour tous les médicaments antihypertenseurs, une augmentation des effets hypotenseurs peut être observée lorsque la lercanidipine est administrée avec d'autres médicaments affectant la pression artérielle, tels que les alphas bloquants pour le traitement des symptômes urinaires, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques. Au contraire, une réduction de l'effet hypotenseur peut être observée lors d'une utilisation concomitante avec des corticostéroïdes.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont uniquement été réalisées chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lercanidipine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3), mais ils ont été observés avec d'autres composés de la dihydropyridine. L'utilisation de la lercanidipine n'est pas recommandée pendant la grossesse, et non plus chez les femmes susceptibles d'être enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si la lercanidipine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut pas être exclu. La lercanidipine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec la lercanidipine. Des modifications biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes, qui peuvent nuire à la fécondation, ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Si des fécondations in vitro répétées n'aboutissent pas et que l'on ne trouve aucune autre explication, il convient alors d'envisager le fait que l'utilisation d'inhibiteurs calciques pourrait être à l'origine de tels échecs.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La lercanidipine n'a qu'un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est de rigueur étant donné la possibilité de vertiges, d'asthénie, de fatigue et rarement de somnolence.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine

et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3 676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants: œdème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables du médicament, observés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance internationale post-commercialisation pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable. Ces effets indésirables sont regroupés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA et sont classés par fréquence d'apparition : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables observés sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Etourdissements	Somnolence, syncope	
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations		Angine de poitrine	
Affections vasculaires	Rougeur du visage	Hypotension		
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, nausées, douleur abdominale	Diarrhée, vomissements	Hypertrophie des gencives ¹ Effluent péritonéal trouble ¹
Affections hépatobiliaires				Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, prurit	Urticair	Angio-œdème ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires		Polyurie	Pollakiurie	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdèmes périphériques	Asthénie, fatigue	Douleurs dans la poitrine	

¹effets indésirables provenant de notifications spontanées après la commercialisation mondiale.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, l'incidence de l'œdème périphérique était de 0,9% avec 10 à 20 mg de lercanidipine et de 0,83% avec le placebo. Cette fréquence a atteint 2% dans l'ensemble de la population étudiée, essais cliniques à long terme compris.

La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques.

Certaines dihydropyridines peuvent en de rares occasions provoquer une douleur précordiale ou une angine de poitrine. Dans de très rares cas, des patients avec angine de poitrine préexistante peuvent présenter une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la sévérité de ces crises.

Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles - Madou

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Dans l'expérience post-marketing, quelques cas de surdosage ont été rapportés (de 30-40 jusqu'à 800 mg de lercanidipine, y compris des rapports de tentatives de suicide).

Symptômes

Comme avec les dihydropyridines, un surdosage en lercanidipine peut entraîner une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et une tachycardie réflexe. Cependant, à des doses très élevées, la sélectivité périphérique peut être perdue, entraînant une bradycardie et un effet inotrope négatif. Les effets indésirables les plus couramment associés aux cas de surdosage sont l'hypotension, les vertiges, les maux de tête et les palpitations.

Gestion

Une hypotension cliniquement significative nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une attention portée au volume de liquide en circulation et au débit urinaire. En raison de l'action pharmacologique longue de la lercanidipine, il est extrêmement important que l'état cardiovasculaire du patient soit contrôlée pendant au moins 24 heures. Étant donné que le produit a une forte liaison

aux protéines, la dialyse ne sera probablement pas efficace. C'est attendu que les patients avec une intoxication modérée à sévère, seront admis en observation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes calciques sélectifs, dotés d'effets essentiellement vasculaires – dérivés de la dihydropyridine.

Code ATC : C08CA13.

Mécanisme d'action

La lercanidipine est un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines, qui inhibe l'influx transmembranaire de calcium dans le myocarde et les muscles lisses. Le mécanisme de cette action antihypertensive est dû à un effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires, abaissant donc les résistances périphériques totales.

Effets pharmacodynamiques

Malgré sa demi-vie plasmatique pharmacocinétique courte, la lercanidipine possède une activité antihypertensive prolongée, due à son coefficient élevé de diffusion membranaire, et elle est dépourvue d'effets inotropes négatifs, en raison de sa sélectivité vasculaire élevée.

Etant donné que la vasodilatation induite par la lercanidipine se met en place progressivement, on a rarement observé de l'hypotension aiguë avec tachycardie réflexe chez les patients hypertendus.

Comme c'est le cas avec d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'activité antihypertensive de la lercanidipine est principalement due à l'énantiomère (S).

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité clinique et la tolérance de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour ont été évaluées dans des essais cliniques en double aveugle contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant un placebo) que des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3 676 patients hypertendus.

La plupart des essais cliniques ont été menés chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée (y compris les patients âgés et diabétiques) recevant de la lercanidipine seule ou en association avec des inhibiteurs de l'ECA, des diurétiques ou des bêta-bloquants.

En plus des études cliniques conduites pour étayer les indications thérapeutiques, une autre petite étude, non contrôlée mais randomisée, portant sur des patients souffrant d'hypertension sévère (tension artérielle diastolique moyenne \pm DS égale à $114,5 \pm 3,7$ mmHg) a montré que la tension artérielle était normalisée chez 40% des 25 patients prenant une dose de 20 mg une fois par jour et chez 56% des 25 patients prenant 10 mg de lercanidipine deux fois par jour. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, incluant des patients souffrant d'hypertension systolique isolée, la lercanidipine abaissait efficacement la tension artérielle systolique, depuis les valeurs initiales moyennes de $172,6 \pm 5,6$ mmHg à $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Aucun essai clinique n'a été réalisé dans la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lercanidipine est complètement absorbée après une administration orale de 10-20 mg et les pics plasmatiques de $3,30$ ng/ml \pm $2,09$ DS et $7,66$ ng/ml \pm $5,90$ DS, respectivement, se produisent environ 1,5-3 heures après la prise.

Les deux énantiomères de la lercanidipine montrent un profil de taux plasmatiques similaire : le délai d'obtention du pic plasmatique est identique, le pic plasmatique et l'AUC sont en moyenne 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère (S) et les demi-vies d'élimination des deux énantiomères sont essentiellement identiques. On n'observe pas d'interconversion « *in vivo* » des énantiomères.

En raison du métabolisme de premier passage élevé, la biodisponibilité absolue de la lercanidipine administrée par voie orale à des patients qui ont ingéré de la nourriture atteint environ 10%, bien qu'elle soit réduite à 1/3 lorsqu'elle est administrée à des volontaires en bonne santé, à jeun.

La disponibilité orale de la lercanidipine augmente de 4 fois lorsque la lercanidipine est prise jusqu'à 2 heures après un repas riche en graisses. Dès lors, la lercanidipine doit être prise avant les repas.

Distribution

La distribution depuis le plasma vers les tissus et organes est rapide et importante.

Le degré de liaison de la lercanidipine aux protéines sériques dépasse 98%. Étant donné la diminution des taux de protéines plasmatiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre de la substance active peut être augmentée.

Biotransformation

La lercanidipine est métabolisée à grande échelle par le CYP3A4 ; on ne retrouve aucune trace de la substance active non modifiée dans l'urine ou les fèces. Elle est principalement convertie en métabolites inactifs et environ 50% de la dose sont excrétés dans l'urine.

Des expériences *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont indiqué que la lercanidipine montre un certain degré d'inhibition des CYP3A4 et CYP2D6, à des concentrations respectivement 160 et 40 fois supérieures aux pics de concentration atteints dans le plasma après la dose de 20 mg.

De plus, des études d'interaction dans l'espèce humaine ont montré que la lercanidipine ne modifiait pas les taux plasmatiques de midazolam, un substrat typique du CYP3A4, ni du métoprolol, un substrat typique du CYP2D6. Dès lors, on ne s'attend pas à ce que la lercanidipine inhibe la biotransformation des médicaments métabolisés par les CYP3A4 et CYP2D6 aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.

On a calculé une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 8-10 heures et l'activité thérapeutique dure 24 heures, étant donné la forte liaison aux membranes lipidiques. On n'a pas observé d'accumulation en cas d'administrations répétées.

Linéarité/non-linéarité

L'administration orale de lercanidipine entraîne des concentrations plasmatiques de lercanidipine qui ne sont pas directement proportionnelles à la posologie (cinétique non linéaire). Après 10, 20 ou 40 mg, les concentrations plasmatiques maximales étaient observées dans un rapport de 1:3:8 et les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps étaient observées dans un rapport de 1:4:18, suggérant une saturation progressive du métabolisme de premier passage. Dès lors, la biodisponibilité augmente avec l'élévation de la dose.

Informations supplémentaires sur les populations particulières

Chez les patients âgés et les patients souffrant de troubles légers à modérés de la fonction rénale ou hépatique, le comportement pharmacocinétique de la lercanidipine s'est avéré similaire à celui observé dans la population générale de patients ; les patients atteints de troubles graves de la fonction rénale ou dialysés ont présenté des taux plus élevés (environ 70%) de la substance active. Chez les patients souffrant de troubles modérés à graves de la fonction hépatique, il est vraisemblable que la

biodisponibilité systémique de la lercanidipine soit accrue, étant donné que le médicament est normalement très largement métabolisé dans le foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont révélé aucun danger particulier pour l'humain, sur la base des études conventionnelles sur la sécurité pharmacologique, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, le potentiel cancérigène et sur la toxicité du médicament sur la reproduction.

Les études de sécurité pharmacologique chez les animaux ont montré l'absence d'effets sur le système nerveux autonome, le système nerveux central ou sur la fonction gastro-intestinale, aux posologies antihypertensives.

Les effets significatifs qui ont été observés dans des études à long terme chez des rats et des chiens étaient liés - directement ou indirectement - aux effets connus des doses élevées d'antagonistes calciques, qui indiquent essentiellement une action pharmacodynamique accrue.

La lercanidipine n'était pas génotoxique et il n'existe aucune indication de risque cancérigène.

La fertilité et les performances reproductives générales des rats n'étaient pas influencées par un traitement par lercanidipine.

On n'a pas relevé de signes d'un quelconque effet tératogène chez des rats et des lapins ; cependant, chez des rats, des doses élevées de lercanidipine induisaient des pertes pré- et post-implantation et un retard de développement fœtal.

Le chlorhydrate de lercanidipine administré à une dose élevée (12 mg/kg/jour) pendant le travail d'accouchement induisait une dystocie.

On n'a pas étudié la distribution de la lercanidipine et/ou de ses métabolites ni leur excrétion dans le lait maternel chez des femelles gravides.

Les métabolites n'ont pas été évalués séparément dans des études de toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

10 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé :

Stéarate de magnésium

Povidone

Glycolate d'amidon sodique type A

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Pelliculage du comprimé :

Macrogol

Polyvinylalcool, partiellement hydrolysé

Talc

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

20 mg comprimés pelliculés :

Noyau du comprimé :

Stéarate de magnésium

Povidone

Glycolate d'amidon sodique type A

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Pelliculage du comprimé :

Macrogol

Polyvinylalcool, partiellement hydrolysé

Talc

Dioxyde de titane (E 171)

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette en Al/PVC : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Plaquette en Al/PVDC : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes thermoformées en aluminium/PVC ou en aluminium/PVDC munie d'une feuille de recouvrement, et insérés dans un carton.

Conditionnements :

10 mg comprimés pelliculés :

Plaquette en Al/PVC : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 comprimés pelliculés.

Plaquette en Al/PVDC : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 comprimés pelliculés.

20 mg comprimés pelliculés :

Plaquette en Al/PVC : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 comprimés pelliculés.

Plaquette en Al/PVDC : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de conservation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa

Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lercanidipin Sandoz 10 mg comprimés pelliculés (plaquette Al/PVC):	BE345913
Lercanidipin Sandoz 10 mg comprimés pelliculés (plaquette Al/PVDC):	BE345922
Lercanidipin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés (plaquette Al/PVC):	BE345931
Lercanidipin Sandoz 20 mg comprimés pelliculés (plaquette Al/PVDC):	BE345947

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18/08/2009
Date de renouvellement de l'autorisation : 16/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2020
Date d'approbation : 07/2020