ANSM - Mis à jour le : 07/06/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LERCANIDIPINE TEVA 10 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lercanidipine ..... 10,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire : lactose (30 mg/comprimé).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LERCANIDIPINE TEVA est indiqué, chez les adultes, pour le traitement de l'hypertension artérielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement peut être initié à la dose de 5 mg chez certains patients, et cette dose peut être suffisante.

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

L'augmentation de la posologie doit être progressive, car l'effet antihypertenseur maximal peut survenir après environ 2 semaines de traitement.

Chez certains patients, en cas de contrôle tensionnel insuffisant, un autre antihypertenseur tel qu'un bêta-bloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril ou énalapril) pourra être associé.

Comme la courbe dose-réponse s'élève de manière importante pour atteindre un plateau à des doses comprises entre 20 et 30 mg, il est peu probable que des posologies plus élevées conduisent à une augmentation de l'effet, par contre les effets indésirables pourront être plus importants.

Population âgée

Bien que les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique suggèrent qu'aucun ajustement de la posologie quotidienne n’est nécessaire des précautions particulières doivent être prises lors de l'initiation du traitement chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de LERCANIDIPINE TEVA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

Une prudence particulière est requise au début du traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

Bien que le schéma posologique habituellement recommandé puisse être toléré par ces patients, une augmentation de la posologie à 20 mg par jour doit être mise en place avec prudence.

L'effet antihypertenseur peut être augmenté chez les patients avec une insuffisance hépatique et, par conséquent, un ajustement de la posologie doit être envisagé.

LERCANIDIPINE TEVA est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min), incluant les patients dialysés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d’administration

Précautions à prendre avant l’administration du médicament :

- Le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 min avant le petit déjeuner.

- Ce médicament ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de :

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- obstacle à l’éjection du ventricule gauche,

- insuffisance cardiaque congestive non traitée.

- angor instable ou infarctus du myocarde datant de moins d'un mois,

- insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min), incluant chez les patients dialysés,

- insuffisance hépatique sévère,

- En association avec :
    - inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) ;
    - ciclosporine (voir rubrique 4.5) ;
    - pamplemousse ou jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie sinusale

La lercanidipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une dysfonction du nœud sinusal (lorsqu'un stimulateur cardiaque n'a pas été installé).

Dysfonction ventriculaire gauche

Même si des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, des précautions doivent être prises chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

Cardiopathie ischémique

Les données suggèrent que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Bien que la lercanidipine possède une longue durée d'action, la prudence est recommandée chez ces patients. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent entraîner des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant un angor préexistant peuvent présenter une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

Une prudence particulière doit être exercée au début du traitement chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Bien que la dose habituelle de 10 mg par jour soit recommandée, une augmentation à 20 mg par jour doit être mise en place avec prudence.

L'effet antihypertenseur peut être augmenté chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et, par conséquent, un ajustement de la posologie doit être envisagé.

La lercanidipine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale (DFG 30 ml/min), incluant les patients dialysés (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Dialyse péritonéale

Chez les patients en dialyse péritonéale, le traitement par lercanidipine peut induire des liquides de dialyse troubles. La turbidité est due à une augmentation de la concentration en triglycérides dans le liquide de dialyse. Bien que le mécanisme soit inconnu, la turbidité tend à disparaître rapidement après l'arrêt du traitement par lercanidipine.

Il s'agit d'un effet important à reconnaître, car un liquide de dialyse trouble peut être confondu avec une péritonite infectieuse, entraînant une hospitalisation inutile et une administration d'antibiotiques.

Inducteurs du cytochrome CYP3A4

Les inducteurs du cytochrome CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (par exemple, la phénytoïne, la carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations plasmatiques de lercanidipine. Par conséquent, l'efficacité de la lercanidipine peut être inférieure à celle attendue (voir rubrique 4.5).

Alcool

L'alcool doit être évité car il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (voir rubrique 4.5).

Excipients

Lactose

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

Sodium

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la lercanidipine n'ont pas été démontrées chez les enfants.

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

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs du cytochrome CYP3A4

La lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4 et, par conséquent, les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 administrés simultanément peuvent interagir avec le métabolisme et l'élimination de la lercanidipine. Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4, a montré une augmentation considérable des concentrations plasmatiques de lercanidipine (multiplication par 15 de l'ASC et par 8 de la Cmax pour l'énantiomère S-lercanidipine).

L'administration de lercanidipine avec des inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine) doit être évitée (voir rubrique 4.3).

+ Ciclosporine

Une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine et de ciclosporine a été observée après administration concomitante des 2 principes actifs. Une étude chez de jeunes volontaires sains a montré que, lorsque la ciclosporine était administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, les concentrations plasmatiques de lercanidipine n'avaient pas changé, tandis que l'ASC de la ciclosporine augmentait de 27%. Cependant, l'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a provoqué une augmentation de 3 fois les concentrations plasmatiques de lercanidipine et une augmentation de 21% de l'ASC de la ciclosporine.

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

+ Jus de pamplemousse ou de pamplemousse

Comme pour les autres dihydropyridines, la lercanidipine est sensible à l'inhibition du métabolisme par le pamplemousse ou le jus de pamplemousse, ce qui entraîne une augmentation de sa biodisponibilité systémique et de son effet hypotenseur. La lercanidipine ne doit pas être prise avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Inducteurs du cytochrome CYP3A4

L'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du cytochrome CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (par exemple, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine) et la rifampicine doit être envisagée avec prudence, car l'effet antihypertenseur peut être réduit et la pression artérielle doit être surveillée plus fréquemment que d'habitude (voir rubrique 4.4).

+ Alcool

L'alcool doit être évité car il peut potentialiser l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Substrats du cytochrome CYP3A4

Une surveillance doit être mise en place lorsque la lercanidipine est administrée avec d’autres substrats du cytochrome CYP3A4, tels que la terfénadine, l’astémizole, les antiarythmiques de classe III tels que l’amiodarone, la quinidine et le sotalol.

+ Midazolam

Lorsque la lercanidipine, à la dose de 20 mg, a été administrée en même temps que du midazolam par voie orale, chez des volontaires âgés, l'absorption de la lercanidipine a été augmentée (d'environ 40%) et le taux d'absorption a été diminué (le Tmax a été retardé de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam n'ont pas été modifiées.

+ Métoprolol

Lorsque la lercanidipine a été associée avec du métoprolol, un ?-bloquant éliminé principalement par voie hépatique, la biodisponibilité du métoprolol n’a pas été modifiée, tandis que celle de la lercanidipine a été réduite de 50%. Cet effet peut être dû à la diminution du débit sanguin hépatique causée par les ?-bloquants et pourrait donc se produire avec d'autres médicaments de cette classe. Par conséquent, la lercanidipine peut être administrée en toute sécurité avec des médicaments bloquant les récepteurs ?-adrénergiques, mais une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

+ Digoxine

La co-administration de 20 mg de lercanidipine chez des patients traités de manière chronique par la ?-méthyldigoxine n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique. Cependant, une augmentation moyenne de 33% de la Cmax de digoxine a été observée, alors que l'ASC et la clairance rénale n'étaient pas modifiées de manière significative. Lors d’un traitement par digoxine, les patients doivent être soigneusement observés pour rechercher les signes d’une intoxication à la digoxine.

Associations à prendre en compte

+ Fluoxétine

Une étude d'interaction avec la fluoxétine (un inhibiteur des cytochromes CYP2D6 et CYP3A4), menée chez des volontaires âgés de 65 ± 7 ans (moyenne ± déviation standard), n'a montré aucune modification cliniquement pertinente du profil pharmacocinétique de la lercanidipine.

+ Cimétidine

L’administration concomitante de 800 mg de cimétidine par jour n’entraîne pas de modification significative des concentrations plasmatiques de lercanidipine, mais à des doses plus élevées, une prudence est requise, car la biodisponibilité et l’effet hypotenseur de la lercanidipine peuvent être augmentés.

+ Simvastatine

Lorsqu'une dose de 20 mg de lercanidipine a été administrée à plusieurs reprises avec 40 mg de simvastatine, l'ASC de la lercanidipine n'a pas été modifiée de manière significative, tandis que l'ASC de la simvastatine a augmenté de 56% et celle de son métabolite actif, le ?-hydroxyacide de 28%. Il est peu probable que de tels changements ont une pertinence clinique. Aucune interaction n'est attendue lorsque la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, comme indiqué pour ce médicament.

+ Diurétiques et inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine

La lercanidipine a été administrée en toute sécurité avec des diurétiques et des inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine.

+ Autres médicaments agissant sur 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 agissant sur la pression artérielle, tels que les alpha-bloquants utilisés dans le traitement des symptômes urinaires, les antidépresseurs tricycliques et les neuroleptiques. Au contraire, une diminution de l'effet hypotenseur peut être observée lors d'une utilisation concomitante avec des corticostéroïdes.

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 dihydropyridines.

La lercanidipine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, en l’absence de contraception efficace.

Allaitement

L’excrétion de la lercanidipine ou de ses métabolites dans le lait maternel est inconnue. Un risque chez les nouveau-nés/nourrissons ne peut donc pas être exclu. La lercanidipine ne doit pas être utilisée pendant l’allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec la lercanidipine. Certains inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut affecter la fécondation.

En cas d’échecs répétés de fécondations in vitro, et en l’absence d’une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l’origine de ces échecs doit être envisagée.

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

La lercanidipine a une faible influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible de sensations vertigineuses, asthénie, fatigue et plus rarement somnolence.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg par jour a été évaluée lors d'essais cliniques réalisés en double aveugle et contrôlés versus placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant un placebo), ainsi que lors d'essais cliniques à long terme, contrôlés versus substance active et non contrôlés, avec 3676 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, céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie et palpitations.

Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques et en post-commercialisation au niveau mondial et pour lesquels il existe un lien de causalité raisonnable, sont décrits dans le tableau suivant, selon le système de classe organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), non connus (impossibles à estimer d'après les données disponibles). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Système de classe organes MedDRA	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Inconnue**	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	Somnolence, syncope		
Affections cardiaques	Tachycardie, palpitations		Angine de poitrine		
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Hypotension			
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie, nausées, douleur abdominale haute	Vomissements, diarrhées	Hypertrophie gingivale[1], liquide de dialyse péritonéal trouble[1]	
Affections hépato-biliaires				Transaminases augmentées[1]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, prurit	Urticaire	Angiœdème[1]	

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		Polyurie	Pollakiurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedèmes périphériques	Asthénie, fatigue	Douleur thoracique

[1] effets indésirables issus de la déclaration spontanée, après commercialisation internationale.

Description de certains effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés versus 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, y compris avec les essais cliniques à long terme.

La lercanidipine ne semble pas modifier pas la glycémie, ni la lipidémie.

Certaines dihydropyridines peuvent, dans de rares cas, provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent présenter une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses.

Dans des cas isolés, un infarctus du myocarde peut survenir.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Depuis la commercialisation de la lercanidipine, des cas de surdosage, incluant des tentatives de suicide, ont été signalés, avec les doses comprises entre 30-40 mg à 800 mg.

Symptômes

Comme avec d'autres dihydropyridines, un surdosage par lercanidipine peut provoquer une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée et une tachycardie réflexe.

Cependant, à des doses très élevées, la sélectivité périphérique peut être diminuée, ce qui entraîne une bradycardie et un effet inotrope négatif.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés aux cas de surdosage sont l'hypotension, les sensations vertigineuses, les maux de tête et les palpitations.

Prise en charge

Une hypotension cliniquement significative nécessite une prise en charge cardio-vasculaire active avec une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une surélévation des jambes et un contrôle du volume liquidien circulatoire et du débit urinaire.

Compte tenu de l'action pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients en surdosage doit être surveillé pendant au moins 24 heures.

Ce médicament étant fortement lié aux protéines plasmatiques, la dialyse sera vraisemblablement inefficace.

Les patients chez lesquels une intoxication modérée ou sévère est attendue, doivent être surveillés dans un service de soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR CALCIQUE SELECTIF A EFFETS VASCULAIRES PREDOMINANTS, code ATC : C08CA13 :

Mécanisme d'action

La lercanidipine est un antagoniste du calcium du groupe dihydropyridine et inhibe le flux entrant transmembranaire de calcium des muscles lisses et muscles cardiaques. . Le mécanisme de son action antihypertensive est dû à un effet relaxant direct sur les muscles vasculaires lisses, diminuant ainsi globalement les résistances périphériques totales.

Effets pharmacodynamiques

Malgré une courte demi-vie plasmatique, la lercanidipine a une activité antihypertensive prolongée, grâce à son coefficient de partage membranaire élevé. La lercanidipine est dépourvue d'effets inotropes négatifs en raison de sa sélectivité vasculaire élevée.

Comme la vasodilatation induite par LERCANIDIPINE TEVA est progressive, une hypotension aiguë accompagnée de tachycardie réflexe a rarement été observée chez les patients hypertendus.

Comme pour les autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'activité antihypertensive de la lercanidipine est due principalement à son 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 versus placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant un placebo) ainsi que des essais cliniques à long terme contrôlés versus substance active ou non contrôlés avec un total de 3 676 patients hypertendus.

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

En plus des études cliniques effectuées pour soutenir les indications thérapeutiques, une autre petite étude non contrôlée mais randomisée ayant inclus des patients souffrant d'hypertension sévère (pression artérielle diastolique à 114,5 mmHg ± 3,7 (moyenne ± écart type) a montré que la pression artérielle était normalisée pour 40% des 25 patients à 20 mg de LERCANIDIPINE TEVA une fois par jour et chez 56% des 25 patients à 10 mg de LERCANIDIPINE TEVA, deux fois par jour. Dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle versus placebo chez des patients présentant une hypertension systolique isolée, LERCANIDIPINE TEVA a été efficace pour baisser la pression artérielle systolique à 140,2 + 8,7 mmHg avec des valeurs initiales moyennes de 172,6 + 5,6 mmHg.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale de 10 à 20 mg, LERCANIDIPINE TEVA est totalement absorbé. Les pics plasmatiques atteignent 3,30 ng/ml ± 2,09 d.s. et 7,66 ng/ml ± 5,90 respectivement, environ 1,5 à 3 heures après l'administration.

Le profil des taux plasmatiques des deux énantiomères de la lercanidipine est semblable : le délai pour atteindre les pics plasmatiques et le temps de ½ vie d’élimination sont identiques pour les deux énantiomères ; les pics plasmatiques et l'ASC sont en moyenne 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère (S). "In vivo", une interconversion des énantiomères n’a pas été observée.

En raison de l’effet de premier passage important, la biodisponibilité absolue de LERCANIDIPINE TEVA administré oralement à des patients ayant pris de la nourriture est d’environ 10%. Chez des sujets sains à jeun, la biodisponibilité est réduite d’un tiers de cette valeur.

La biodisponibilité orale de lercanidipine est multipliée par 4 lorsque LERCANIDIPINE TEVA est pris dans les 2 heures après un repas riche en graisses. En conséquence, LERCANIDIPINE TEVA doit être pris avant les repas.

Distribution

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

Le taux de liaison aux protéines sériques de la lercanidipine est supérieur à 98%. Les taux de protéines plasmatiques étant réduits en cas d’insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre du médicament peut être augmentée chez ces patients.

Biotransformation

LERCANIDIPINE TEVA est largement métabolisé par le CYP3A4 ; on ne retrouve pas de principe actif inchangé dans l’urine ou les selles. Il est principalement transformé en métabolites inactifs et environ 50% de la dose est excrétée dans les urines.

Des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la lercanidipine montre une légère inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6, à des concentrations respectivement 160 et 40 fois supérieures au pic de concentration plasmatiques obtenu après la dose de 20 mg.

De plus, des études d'interaction chez l'homme ont montré que la lercanidipine ne modifie pas les concentrations plasmatiques de midazolam, un substrat typique du CYP3A4, ni de métoprolol, substrat typique du CYP2D6. Par conséquent, l'inhibition de la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2D6 par LERCANIDIPINE TEVA n'est pas attendue aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.

Une demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 8 à 10 heures. L'effet thérapeutique dure 24 heures en raison de la forte liaison aux membranes lipidiques. Aucune accumulation n'a été observée après une administration répétée.

Linéarité/non-linéarité

L’administration orale de LERCANIDIPINE TEVA entraîne des concentrations plasmatiques non directement proportionnelles à la dose (cinétique non linéaire). Après l’administration de 10, 20 ou 40 mg, les pics de concentration plasmatique étaient dans les proportions de 1:3:8 et les aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les proportions de 1:4:18, ce qui évoque une saturation progressive de l’effet de premier passage. Par conséquent, la biodisponibilité augmente avec l’accroissement de la dose.

Populations particulières

Le profil pharmacocinétique de la lercanidipine chez les patients âgés et chez les patients atteints d’insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée est similaire à celui observé dans la population générale. Des concentrations plus élevées du médicament (environ 70%) ont été mises en évidence chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère ou dialysés. Chez les patients atteints d’insuffisance hépatique modérée à sévère, la biodisponibilité systémique de la lercanidipine est probablement augmentée car le médicament est largement métabolisé par le foie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l’homme d’après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d’emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction.

Des études pharmacologiques de sécurité réalisées chez l'animal à doses antihypertensives n'ont montré aucun effet sur le système nerveux autonome, le système nerveux central ou la fonction gastro-intestinale.

Les effets significatifs observés au cours d’études long terme chez le rat et le chien ont été liés, directement ou indirectement, aux effets connus de doses élevées d’inhibiteurs calciques, reflétant principalement une activité pharmacodynamique amplifiée.

La lercanidipine n’a montré ni génotoxicité ni risque cancérigène.

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucune incidence sur la fertilité ni sur la capacité générale de reproduction générale chez le rat.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat et le lapin. Cependant, chez le rat, la lercanidipine administrée à des doses élevées a entraîné des pertes avant et après implantation et un retard du développement fœtal.

Le chlorhydrate de lercanidipine, administré à fortes doses (12 mg/kg/jour) pendant le travail, a provoqué une dystocie.

La distribution de la lercanidipine et/ou de ses métabolites chez des animaux gravides et l’excrétion dans le lait maternel n’ont pas été étudiées.

Les métabolites n’ont pas été évalués séparément dans les études de toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, povidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II Jaune 85F32553 (alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol, talc, oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 35, 50, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

RATIOPHARM GMBH
GRAF-ARCO-STRASSE 3
89079 ULM
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 320 289 1 7: 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 320 339 9 7: 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 320 676 5 7: 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 320 826 7 4: 35 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 321 020 6 8: 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 321 021 2 9: 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 321 022 9 7: 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I