

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZANIDIP 20 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de lercanidipine 20 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament est réservé à l'adulte.

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

La posologie usuelle est de 10 mg par voie orale une fois par jour. La dose peut être augmentée si nécessaire jusqu'à 20 mg selon la réponse individuelle du patient.

En cas de contrôle tensionnel insuffisant, un autre antihypertenseur pourra être associé.

Les comprimés seront administrés une fois par jour avec un peu de liquide, de préférence le matin, avant le petit déjeuner.

Les comprimés ne doivent pas être pris avec du jus de pamplemousse.

Chez les sujets âgés, les données pharmacocinétiques et l'expérience clinique indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de:

- hypersensibilité connue à l'un des composants du comprimé,
- angor instable,
- infarctus du myocarde datant de moins d'un mois,
- patients avec insuffisance rénale sévère dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min, patients sous dialyse,
- insuffisance hépatique sévère.

Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE en association avec le dantrolène, le kétoconazole et l'itraconazole ([voir rubrique 4.5](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Chez les patients ayant un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (cardiomyopathie hypertrophique, sténose aortique) et chez les patients ayant une maladie sinusale (en l'absence de stimulateur cardiaque), la prudence est recommandée.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance cardiaque, d'altération de la fonction ventriculaire gauche, l'état hémodynamique du patient sera surveillé tout particulièrement en début de traitement.

Il a été suggéré que certaines dihydropyridines à action brève pourraient être associées à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance coronarienne. Bien que ZANIDIP ait une action prolongée, des précautions sont également requises chez ce type de patient.

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

Associations déconseillées

+ Dantrolène (perfusion)(par mesure de prudence)

Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse.

Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient.

+ Kétoconazole, Itraconazole

Risque majoré d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt.

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone

Diminution des concentrations plasmatiques de la dihydropyridine par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

+ Ciclosporine

Augmentation modérée des concentrations plasmatiques de l'immunosuppresseur et augmentation plus notable des concentrations de lercanidipine. Décaler les prises des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, et adaptation, si nécessaire, de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Jus de pamplemousse

Risque majoré d'effets indésirables, notamment d'œdèmes, par diminution du métabolisme hépatique de la lercanidipine.

+ Alphabloquants à visée urologique: alfuzosine, prazosine, térazosine, tamsulosine

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majorée.

+ Bêta-bloquants

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La

présence d'un traitement bêta-bloquant peut minimiser par ailleurs la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Corticoïdes, tétracosactide (voie générale) (sauf hydrocortisone employée comme traitement substitutif dans la maladie d'Addison).

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de risque tératogène ou fœtotoxique de la lercanidipine.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de la lercanidipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser la lercanidipine pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles en ce qui concerne le passage dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, de l'administrer chez la femme qui allaite.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Cliniques

· Les effets indésirables se manifestent plutôt au début du traitement ou lors des augmentations de doses. Ils sont pour la plupart bénins et disparaissent dès l'arrêt de celui-ci: maux de tête, rougeurs du visage accompagnées ou non de bouffées de chaleur, palpitations, œdèmes des membres inférieurs. Dans l'étude récente COHORT, le taux observé d'œdèmes des membres inférieurs (suivi de 6 à 24 mois) est de 9,3 % sous lercanidipine, de 19,0 % sous amlodipine ($p < 0,0001$) et de 4,3 % sous lacidipine pour un abaissement tensionnel non significativement différent dans les trois

groupes. Dans l'étude récente de Lund-Johansen, le taux observé d'œdèmes des membres inférieurs était significativement plus faible ($p = 0,02$) dans le groupe lercanidipine (9,1 %) que dans le groupe amlodipine (28,6 %). La baisse de la pression artérielle n'était pas significativement différente dans les 2 groupes (-21.2/9.5 mmHg sous lercanidipine vs -23.3/13.1 mmHg sous amlodipine).

Des étourdissements ont également été rapportés.

- Plus rarement: fatigue, troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques et diarrhées; polyurie, éruptions cutanées, somnolence et myalgie.
- Une hypotension peut apparaître dans de rares cas.
- Bien qu'elle n'ait pas été observée durant les essais cliniques, une hyperplasie gingivale a été signalée dans de rares cas après l'utilisation d'autres dihydropyridines.
- Ainsi que les autres substances vasoactives, la lercanidipine peut entraîner des douleurs angineuses survenant en début de traitement. Elles imposent l'arrêt du traitement.
- Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques.

Biologiques

Des augmentations transitoires des enzymes hépatiques peuvent survenir sous la lercanidipine. Elles sont réversibles à l'arrêt du médicament.

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: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage par la lercanidipine, les symptômes sont une chute de la pression artérielle, un choc et des troubles du rythme cardiaque (tachycardie et bradycardie).

Traitement du surdosage chez l'homme

Les mesures générales à mettre en œuvre en cas de surdosage par la lercanidipine sont le lavage gastrique avec addition de charbon actif, et le maintien des fonctions vitales (oxygénothérapie, éventuellement ventilation mécanique, remplissage vasculaire).

Les troubles du rythme, en particulier la bradycardie, relèvent d'un traitement symptomatique par bêta-sympathomimétiques; si ces troubles mettent le patient en danger, il peut être nécessaire de poser un stimulateur cardiaque temporaire.

En cas de surdosage massif: une perfusion de gluconate de calcium semble indiquée. Veillez au maintien du rythme, de la conduction et du débit cardiaque. Une hypotension importante peut être contrôlée par perfusion de tout mode d'expansion volémique.

En raison de l'effet pharmacologique prolongé de la lercanidipine en cas de surdosage, il est important de surveiller l'état cardiovasculaire des patients pendant au moins 24 heures. Il n'existe pas d'information sur l'utilité d'une dialyse.

Le médicament étant fortement lipophile, les taux plasmatiques ne sont pas un indicateur de la durée de la période de risque et la dialyse pourrait être inefficace.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

INHIBITEURS CALCIQUES SELECTIFS A EFFETS VASCULAIRES.

(C08CA13: système cardiovasculaire)

La lercanidipine est un antagoniste calcique appartenant à la famille des dihydropyridines. Elle bloque sélectivement les canaux calciques voltage-dépendants de type L.

Son action antihypertensive est liée à un effet relaxant direct sur les muscles vasculaires lisses. Les résistances périphériques totales sont donc diminuées.

Malgré sa courte demi-vie plasmatique, la lercanidipine possède une activité antihypertensive prolongée, ceci peut être lié à un coefficient de partage membranaire élevé. La lercanidipine est dépourvue d'effet inotrope négatif.

La vasodilatation induite par ZANIDIP survenant progressivement, les cas d'hypotension aiguë avec tachycardie réflexe ont rarement été observés 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).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

ZANIDIP est complètement absorbé après administration orale et les pics plasmatiques, apparaissent 1,5 à 3 heures environ après la prise médicamenteuse.

La biodisponibilité absolue du ZANIDIP administré par voie orale est relativement faible en raison d'un métabolisme de premier passage élevé.

La biodisponibilité de la lercanidipine est de l'ordre de 10 %.

La distribution tissulaire est rapide et généralisée.

La métabolisation de la lercanidipine est importante et implique le cytochrome P 450, au niveau des isoenzymes CYP 3A4. Certains inhibiteurs du CYP 3A4 pourraient modifier les concentrations plasmatiques de la lercanidipine mais le retentissement clinique est improbable.

Le taux de fixation de la lercanidipine aux protéines sériques est supérieur à 98 %. La teneur en protéines plasmatiques étant réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale sévère, la fraction libre du médicament peut être augmentée dans ces cas.

La fixation de la lercanidipine aux membranes lipidiques est élevée.

L'élimination se produit essentiellement par biotransformation.

La demi-vie d'élimination est de 8 à 10 heures. Aucune accumulation n'a été observée à la suite d'une administration répétée.

L'administration de ZANIDIP par voie orale conduit à des concentrations plasmatiques de lercanidipine qui ne sont pas directement proportionnelles à la dose (cinétique non linéaire). Il existe une saturation progressive du métabolisme de premier passage. En conséquence, la biodisponibilité augmente avec la dose.

La biodisponibilité de la lercanidipine administrée par voie orale est quadruplée lorsque ZANIDIP est ingéré dans les 2 heures qui suivent un repas riche en lipides. En conséquence, ZANIDIP doit être pris avant les repas.

Chez les patients âgés et chez ceux atteints d'une insuffisance rénale et/ou hépatique légère à modérée, le comportement pharmacocinétique de la lercanidipine s'est avéré similaire à celui qui a été observé pour l'ensemble de la population de patients étudiés; ceux atteints d'insuffisance rénale sévère dont la clairance de la créatinine est < 10 ml/min ou les patients sous dialyse avaient des concentrations du médicament plus élevées (environ 70 %). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la biodisponibilité systémique de la lercanidipine devrait être augmentée, étant donné que le médicament est essentiellement métabolisé par le foie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu:

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone excipient K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage:

OPADRY 02F25077 rose: hypromellose, talc, dioxyde de titane, macrogol 6000, oxyde de fer jaune.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

OPALIA PHARMA S.A

Zone industrielle KALAAT EL ANDALOUS

2022 Ariana, Tunisie.

Tél. : (+216) 70 55 90 64

Fax. : (+216) 70 55 90 61

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

AMM N° : 902 420 8

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

Première autorisation : 15 Novembre 2018.

Dernier renouvellement : sans objet.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

TABLEAU DES SUBSTANCES VENENEUSES

TABLEAU A

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I