

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 31/07/2015

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZANEXTRA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril (équivalent à 15,29 mg d'énalapril) et 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine (équivalent à 9,44 mg de lercanidipine).

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 92,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé de 8,5 mm, jaune, rond et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration de l'énalapril 20 mg seul.

L'association fixe ZANEXTRA 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par l'énalapril 20 mg seul, la posologie d'énalapril peut être augmentée, en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par ZANEXTRA 20 mg/10 mg.

L'adaptation individuelle de la posologie de chacun des composants est recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.

Posologie

La posologie usuelle recommandée est d'un comprimé par jour à prendre au moins 15 minutes avant le repas.

Sujets âgés :

La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Utilisation en cas d'insuffisance rénale »).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale :

ZANEXTRA est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) ou chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique :

ZANEXTRA est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique :

Dans cette indication, l'utilisation de ZANEXTRA dans la population pédiatrique n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant l'administration de ce 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).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou aux autres excipients listés dans la rubrique 6.1.
ZANEXTRA ne doit pas être pris en cas de :

- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'angioedème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- En association avec de l'aliskiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.5 et 5.1).
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable.
- Infarctus du myocarde datant de moins d'un mois.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), patients dialysés.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Association avec :
 - Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).
 - La ciclosporine (voir rubrique 4.5).
 - Le jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhées ou vomissements) (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Le risque est plus important chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, se caractérisant par l'utilisation de doses élevées de diurétique de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.

Chez ces patients, le traitement doit être commencé sous contrôle médical et les patients doivent être suivis étroitement à chaque fois que la posologie d'énalapril et/ou du diurétique est ajustée. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension survient, le patient doit être allongé et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut être continué sans difficulté, dès l'augmentation de la pression artérielle, après remplissage vasculaire.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque mais présentant une pression artérielle normale ou faible, une diminution supplémentaire de la pression artérielle peut survenir avec l'énalapril. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas une raison pour interrompre le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la posologie et/ou l'interruption du diurétique et/ou de l'énalapril peuvent être nécessaires.

Maladie sinusale

Des précautions particulières sont recommandées lors de l'utilisation de la lercanidipine chez les patients présentant une maladie sinusale (non porteurs d'un stimulateur cardiaque).

Dysfonction ventriculaire gauche et cardiopathie ischémique

Même si des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, des précautions doivent être prises en cas de traitement par inhibiteurs calciques chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche. Il a été suggéré que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Même si la lercanidipine est une molécule à 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 une angine de poitrine préexistante peuvent subir 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

Le traitement avec l'énalapril doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Le contrôle systématique de la kaliémie et de la créatinémie au cours d'un traitement par énalapril, fait partie de la surveillance normale chez ces patients.

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec l'énalapril, surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, sous énalapril, est habituellement réversible.

Chez certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante, l'association d'énalapril avec un diurétique peut entraîner une augmentation de l'urémie et de la créatininémie. Une diminution de la dose d'énalapril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Cette situation devrait évoquer la possibilité d'une sténose des artères rénales sous-jacente (voir rubrique 4.4 Hypertension réno-vasculaire).

Hypertension réno-vasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale, si les patients, présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère de leur seul rein fonctionnel sont traités avec des IEC. L'insuffisance rénale peut survenir avec des modifications même mineures de la créatinémie. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite, avec de faibles doses puis une adaptation prudente de la posologie et un suivi de la fonction rénale.

Transplantation rénale

Il n'y a aucune expérience concernant l'utilisation de lercanidipine ou d'énalapril chez les patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Par conséquent, le traitement de ces patients par ZANEXTRA est déconseillé.

Insuffisance hépatique

L'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être potentialisé chez les patients ayant une dysfonction hépatique.

Rarement, un syndrome débutant par un ictère choléstatique ou une hépatite et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (parfois fatale) a été observé avec un traitement par les IEC. Le mécanisme de ce syndrome n'a pas été clairement élucidé. Les patients qui développent un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques avec les IEC, doivent arrêter la prise de l'IEC et recevoir un traitement approprié.

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopénie ou d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IEC. La neutropénie survient rarement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun facteur de risque particulier. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procainamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent signaler tout signe d'infection à leur médecin.

Hypersensibilité/angioedème

Un angioedème avec atteinte du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, dont l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé étroitement afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de le laisser sortir de l'hôpital.

Même dans les cas où seul un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, est observé, une observation prolongée peut être nécessaire pour ces patients car le traitement, par les antihistaminiques et les corticostéroïdes, peut ne pas être suffisant.

De très rares cas d'angioedème avec atteinte laryngée ou linguale fatals ont été rapportés. Les patients présentant un œdème de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier ceux ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires.

En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié par une solution d'adrénaline sous-cutanée diluée 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) pouvant aussi inclure des mesures pour assurer la ventilation, doit être entrepris rapidement.

Une incidence plus élevée d'angioedème sous traitement par IEC a été rapportée chez les populations d'origine noire.

Les patients ayant un antécédent d'angioedème non lié à la prise d'IEC, peuvent avoir un risque augmenté d'angioedème s'ils reçoivent un IEC (voir également rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux venins d'insectes

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'un traitement de désensibilisation aux venins d'insectes chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran chez des patients prenant concomitamment un IEC. Ces réactions peuvent être évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

Patients diabétiques

Une surveillance étroite de la glycémie doit être initiée, en particulier, au cours du premier mois de traitement par un IEC chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir rubrique 4.5) car il y a un risque d'hypoglycémie.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'IEC. De façon caractéristique, cette toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être également envisagée lors du diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril inhibe la formation d'angiotensine II en réponse à la libération de rénine. Si une hypotension résultant de ce mécanisme se produisait, elle pourrait être corrigée par un remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie

Une augmentation de la kaliémie a été observée chez certains patients traités par IEC, y compris l'énalapril.

Les facteurs de risque liés à la survenue d'une hyperkaliémie sont : l'insuffisance rénale, l'altération de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), le diabète, les événements intercurrents et en particulier une déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium (par ex : spironolactone, éplérénone, triamtérène, ou amiloride), des suppléments potassiques ou des substituts de sel contenant du potassium, et un traitement concomitant avec d'autres médicaments provoquant une augmentation de la kaliémie (ex : héparine). L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, peut provoquer une élévation significative de la kaliémie, particulièrement chez les patients ayant une insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut causer de graves arythmies, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril avec l'une des substances mentionnées ci-dessus est jugée nécessaire, elle doit être utilisée avec prudence et un contrôle fréquent de la kaliémie doit être effectué (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium et de l'énalapril est normalement déconseillée (voir rubrique 4.3).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des cas d'hypotension, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (notamment l'insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des patients, en cas d'association d'un IEC ou d'un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren. Le double blocage du SRAA en associant un IEC et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou de l'aliskiren est déconseillé (voir rubriques 4.5. et 5.1).

Si le double blocage du SRAA est absolument nécessaire, le traitement doit être initié par un spécialiste et une surveillance fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle doit être mise en place.

L'association d'un IEC avec un ARA II est contre-indiquée chez les patients avec une néphropathie diabétique.

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anti-convulsivants (ex : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations sériques de lercanidipine et ainsi, l'effet hypotenseur peut être diminué (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients. Ceci peut être éventuellement expliqué par des concentrations plasmatiques de rénine souvent plus faibles dans la population noire hypertendue.

Grossesse

ZANEXTRA est contre-indiqué pendant la grossesse.

Les IEC, tels que l'énalapril ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Le traitement par lercanidipine est déconseillé pendant la grossesse et chez les femmes souhaitant être enceintes (voir rubrique 4.6).

Allaitement

ZANEXTRA est déconseillé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

En l'absence de données cliniques, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants.

Alcool

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

Lactose

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 de Lapp.

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

L'effet antihypertenseur de ZANEXTRA pourrait être potentialisé par d'autres anti-hypertenseurs tels que les diurétiques, les bêta-bloquants, les alpha-bloquants et d'autres substances. De plus, les interactions suivantes ont été observées avec l'un ou l'autre des constituants de cette association fixe.

Maléate d'énalapril

+ Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des études ont montré, une fréquence plus élevée des effets indésirables : hypotension, hyperkaliémie ou altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) comparée à l'utilisation d'un seul agent bloqueur du SRAA, en cas de double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) lors des associations IEC et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

+ Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium

Les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs potassiques (ex. spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les sels de remplacement contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Si leur utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie avérée, ils devront être administrés avec prudence et nécessiteront un contrôle fréquent de la kaliémie (voir rubrique 4.4).

+ Diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion de la volémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration d'un traitement par énalapril (voir rubrique 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués par un arrêt du diurétique, en corrigeant la volémie, par l'apport de sel ou en instaurant un traitement avec une dose faible d'énalapril.

+ Autres antihypertenseurs

L'administration concomitante d'énalapril et d'autres antihypertenseurs peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'administration concomitante de trinitrine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle.

+ Lithium

Les effets réversibles suivants ont été rapportés lors de l'administration simultanée de lithium et d'IEC : augmentation des concentrations sériques de lithium et effets toxiques. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter les concentrations sériques de lithium et accroître la toxicité avec les IEC. De ce fait, l'administration d'énalapril et de lithium est déconseillée. Cependant, si cette association est nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

+ Antidépresseurs tricycliques / neuroleptiques / anesthésiques / narcotiques

L'administration concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques, de neuroleptiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2)

Un traitement par AINS notamment les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) peut réduire l'effet des diurétiques et des autres médicaments antihypertenseurs. Ainsi, les effets antihypertenseurs des ARA II ou des IEC peuvent être diminués par les AINS notamment les inhibiteurs sélectifs COX-2.

La co-administration d'un AINS (incluant les inhibiteurs de la COX-2) et d'un ARA II ou d'un IEC a un effet cumulatif sur l'augmentation de la kaliémie, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou déshydratés (notamment ceux sous traitement diurétique). Ainsi, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale altérée. Les patients doivent être hydratés en conséquence et leur fonction rénale surveillée, après l'initiation du traitement concomitant, et de façon régulière ensuite.

+ Sels d'or

Des réactions nitritoïdes (caractérisées par des symptômes à type de bouffées vasomotrices du visage, de nausées, de vomissements et d'hypotension) ont été notifiées dans quelques rares cas de patients recevant un traitement par des sels d'or injectables (aurothiomalate sodique) et un traitement concomitant par un IEC, notamment l'énalapril.

+ **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

+ **Antidiabétiques**

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner un effet hypoglycémiant plus important, voire un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8).

+ **Alcool**

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

+ **Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêta-bloquants**

L'administration concomitante d'énalapril et d'acide acétylsalicylique (à des doses appropriées pour une prophylaxie cardiovasculaire) ou d'énalapril et de thrombolytiques ou de bêta-bloquants, ne pose pas de difficulté.

Lercanidipine

+ **Inhibiteurs du CYP3A4**

La lercanidipine étant métabolisée par l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 peut interagir avec le métabolisme et l'excrétion de la lercanidipine.

L'association de lercanidipine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe (AUC) et une augmentation d'un facteur 8 de la C_{max} de l'énantiomère S-lercanidipine).

+ **Ciclosporine**

La ciclosporine et la lercanidipine ne doivent pas être administrées simultanément (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Une étude sur des volontaires jeunes et sains a montré que les concentrations plasmatiques de lercanidipine restent inchangées lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, alors que l'AUC de la ciclosporine augmente de 27%. L'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine d'un facteur 3 et une augmentation de 21% de l'AUC de la ciclosporine.

+ **Jus de pamplemousse**

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

Comme pour les autres dihydropyridines, le métabolisme de la lercanidipine peut être inhibé par la prise de jus de pamplemousse, ce qui entraîne une augmentation de la biodisponibilité systémique et de l'effet hypotenseur de la lercanidipine.

+ **Alcool**

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

+ **Substrats du CYP3A4**

Une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la terféndine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III (ex : amiodarone, quinidine).

+ **Inducteurs du CYP3A4**

En cas d'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (ex phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine, une attention particulière est requise car l'effet anti-hypertenseur de la lercanidipine peut être diminué. La pression artérielle doit donc être contrôlée plus fréquemment.

+ **Digoxine**

L'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine chez des patients sous traitement chronique par la β -méthyldigoxine n'a mis en évidence aucun signe d'interaction pharmacocinétique. Lors d'un traitement par digoxine chez des volontaires sains après administration de 20 mg de lercanidipine, une augmentation moyenne de 33% de la C_{max} de la digoxine a été mise en évidence, alors que ni l'AUC ni la clairance rénale n'ont été significativement modifiées. Les signes cliniques d'une

intoxication à la digoxine doivent être étroitement surveillés chez les patients sous traitement concomitant par digoxine.

+ **Midazolam**

Après administration orale simultanée de 20 mg de midazolam chez des volontaires âgés, l'absorption de la lercanidipine augmente (d'environ 40%) et son pic d'absorption diminue (t_{max} passant de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam sont restées inchangées.

+ **Métoprolol**

Lors de l'administration simultanée de lercanidipine et de métoprolol, un β -bloquant éliminé majoritairement par voie hépatique, la biodisponibilité du métoprolol est restée inchangée, alors que celle de la lercanidipine a été réduite de 50%. Cet effet peut être causé par la diminution du flux sanguin hépatique par les β -bloquants et pourrait donc également se produire avec d'autres spécialités de cette classe thérapeutique. Néanmoins, l'administration concomitante de lercanidipine et des β -bloquants est sans danger.

+ **Cimétidine**

L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 800 mg de cimétidine n'entraîne aucune modification significative des concentrations plasmatiques de lercanidipine. À doses plus élevées, la prudence est de rigueur car la biodisponibilité de la lercanidipine, et par conséquent son effet hypotenseur, peuvent être augmentés.

+ **Fluoxétine**

Une étude d'interaction avec la fluoxétine (un inhibiteur du CYP2D6 et du CYP3A4), réalisée chez des volontaires sains âgés de 65 ± 7 ans (moyenne, écart-type), n'a pas montré de modification clinique significative de la pharmacocinétique de la lercanidipine.

+ **Simvastatine**

L'administration répétée d'une dose de 20 mg de lercanidipine simultanément à 40 mg de simvastatine, n'a entraîné aucune modification significative de l'AUC de la lercanidipine mais a entraîné une augmentation de 56% de l'AUC de la simvastatine et une augmentation de 28% de l'AUC de son principal métabolite actif, le β -hydroxyacide. Il est peu probable que de telles modifications soient pertinentes sur le plan clinique. Aucune interaction n'est attendue si la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, tel qu'il est indiqué pour ce type de médicaments.

+ **Warfarine**

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

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été uniquement réalisées chez des adultes.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'énalapril

L'utilisation des IEC (énalapril) est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC (énalapril) est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être immédiatement arrêté et si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Un oligohydramnios maternel, signe probable d'une fonction rénale diminuée, a été signalé et peut entraîner des contractures des membres, des déformations crânio-faciales et une

hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la lercanidipine

Les études effectuées chez l'animal avec la lercanidipine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais ceux-ci ont été observés avec d'autres composés de type dihydropyridine. Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée au cours de la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer, en l'absence de contraception efficace.

Pour l'association de l'énalapril et de la lercanidipine

Il n'y a pas ou peu de données sur l'utilisation du maléate d'énalapril/ lercanidipine chez la femme enceinte. Les études de toxicité effectuées chez l'animal sur la reproduction sont insuffisantes (voir rubrique 5.3.).

Par conséquent, l'utilisation de Zanextra est contre-indiquée durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse et elle est déconseillée au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, en l'absence d'une méthode contraceptive efficace.

Allaitement

Pour l'énalapril

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration d'énalapril est déconseillée chez les femmes qui allaitent des enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal chez l'enfant et de l'expérience clinique insuffisante. Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration d'énalapril peut être envisagée chez une femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

Pour la lercanidipine

L'excrétion de la lercanidipine dans le lait maternel est inconnue.

Pour l'association de l'énalapril et de la lercanidipine

En conséquence, l'utilisation de ZANEXTRA est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut nuire à la fertilité. 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

L'influence de ZANEXTRA sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est faible. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et dans de rares cas, de somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'innocuité de Zanextra avait été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées, en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme. Au total, 1 141 patients ont reçu Zanextra à la dose de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg. Les effets indésirables de cette association fixe sont comparables à ceux observés lors de l'administration de l'un ou de l'autre de ses constituants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec Zanextra sont la toux (4,03%), les étourdissements (1,67%) et les maux de tête (1,67%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec Zanextra 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg et pour lequel il existe un lien de causalité, 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) :

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine
Affections du système immunitaire	
Rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Étourdissements, céphalées
Peu fréquent :	Étourdissement postural
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Rare :	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Bouffées vasomotrices, hypotension
Rare :	Défaillance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Toux
Rare :	Sécheresse de la gorge, douleur oro-pharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Douleur abdominale, constipation, nausées
Rare :	Dyspepsie, œdème des lèvres, atteinte linguale, diarrhée, sécheresse buccale, gingivite
Affections hépato-biliaires	
Peu fréquent :	Augmentation ALAT et ASAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Érythème
Rare :	Angioœdème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Pollakiurie
Rare :	Nycturie, polyurie
Affections du système de reproduction et du sein	

Rare :	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Asthénie, fatigue, sensation de chaleur, œdèmes périphériques

Les effets indésirables survenus chez un seul patient sont déclarés dans la rubrique "rare".

Autres informations sur les composants seuls

Les effets indésirables observés avec l'énalapril ou la lercanidipine peuvent être aussi rapportés avec ZANEXTRA, même s'ils n'ont pas été observés dans les essais cliniques ou pendant la période de commercialisation.

Énalapril seul

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : anémie (y compris formes aplasiques et hémolytiques).

Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.

Affections endocrines :

Inconnu : syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux et psychiatriques :

Fréquent : céphalées, dépression.

Peu fréquent : état confusionnel, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésies, vertiges.

Rare : cauchemars, troubles du sommeil.

Affections oculaires :

Très fréquent : vision trouble.

Affections cardiaques cardio-vasculaires :

Très fréquent : étourdissements

Fréquent : hypotension (y compris hypotension orthostatique), syncope, douleur thoracique, arythmie, angor, tachycardie.

Peu fréquent : hypotension orthostatique, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral* probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)

Rare : syndrome de Raynaud

* L'incidence est comparable dans les groupes placebo et groupe contrôle actif dans les essais cliniques.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très fréquent : toux.

Fréquent : dyspnée.

Peu fréquent : rhinorrhée, douleur pharyngo-laryngée et dysphonie, bronchospasme / asthme.

Rare : infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique / pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées.

Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales, dysgueusie.

Peu fréquent : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritation gastrique, bouche sèche, ulcère gastro-duodéal.

Rare : stomatite, stomatite aphteuse, glossite.

Très rare : angioedème intestinal.

Affections hépatobiliaires :

Rare : insuffisance hépatique, hépatite cytolytique ou choléstatique, hépatite incluant la nécrose, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : éruption cutanée, hypersensibilité / œdème angioneurotique : angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : hyperhydrose, prurit, urticaire, alopecie.

Rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.

Un cortège de symptômes, pouvant inclure un ou l'ensemble des symptômes suivants a été rapporté : fièvre, sérite, vascularite, myalgie / myosite, arthralgie / arthrite, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), éosinophilie et leucocytose.

Une éruption cutanée, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : atteinte rénale, insuffisance rénale, protéinurie.

Rare : oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : dysfonction érectile.

Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : asthénie.

Fréquent : fatigue.

Peu fréquent : crampes musculaires, bouffées vasomotrices, acouphènes, malaise, fièvre.

Examens biologiques :

Fréquent : augmentation de la kaliémie, augmentation de la créatinémie.

Peu fréquent : augmentation de l'urémie, hyponatrémie.

Rare : augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques contrôlés ont été céphalées, vertiges, œdèmes périphériques, tachycardie, palpitations et bouffées vasomotrices, chacun de ces effets survenant chez moins de 1% des patients.

Affections du système immunitaire

Très rare : hypersensibilité.

Affections psychiatriques

Rare : somnolence.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées, vertiges.

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie, palpitations.

Rare : angor.

Affections vasculaires

Peu fréquent : bouffées vasomotrices.

Très rare : syncope.

Affections gastro-intestinales

Rare : nausées, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, vomissements.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : polyurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : œdèmes périphériques.

Rare : asthénie, fatigue.

Depuis la commercialisation du médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés très rarement (<1/10 000) : hypertrophie gingivale, augmentations réversibles des concentrations sériques de transaminases hépatiques, hypotension, pollakiurie et douleur thoracique.

Certaines dihydropyridines peuvent, dans de rares cas, provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant un angor préexistant peuvent subir 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.

La lercanidipine ne paraît pas modifier le bilan glycémique ou lipidique.

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

Depuis la commercialisation, certains cas de surdosage volontaire, avec les doses comprises entre 100 mg à 1000 mg en une prise d'énalapril/lercanidipine ont nécessité une hospitalisation. Les symptômes rapportés (diminution de la pression artérielle systolique, bradycardie, agitation, somnolence, douleur latérale) peuvent être également dus à l'administration concomitante de doses élevées d'autres médicaments (ex : β -bloquants).

Symptômes du surdosage avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées à ce jour avec l'énalapril ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur.

D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées après l'ingestion de respectivement 300 mg et 440 mg d'énalapril.

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

Traitement des cas de surdosages avec l'énalapril ou la lercanidipine seuls :

Le traitement recommandé du surdosage pour l'énalapril est une perfusion intraveineuse de solution saline isotonique.

En cas d'hypotension, le patient doit être allongé les pieds surélevés. Si possible, un traitement avec une perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines par voie intraveineuse peut également être envisagé. Si l'ingestion des comprimés est récente, des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril doivent être prises (ex : vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants ou de sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'un stimulateur cardiaque est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatinine doivent être surveillés en continu.

Pour la lercanidipine, en cas d'hypotension sévère, de bradycardie et de perte de conscience, un traitement cardiovasculaire peut être utile, avec administration intraveineuse d'atropine pour compenser la bradycardie.

Compte tenu de l'action pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients ayant subi un surdosage doit être surveillé pendant au moins 24 heures. Il n'existe aucune information sur l'utilité d'une dialyse. Ce médicament étant fortement lipophile, il est très peu probable que les concentrations plasmatiques puissent renseigner sur la durée de la période à risque. Une dialyse peut ne pas être efficace.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique : énalapril et lercanidipine, code ATC : C09BB02.

ZANEXTRA est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux composés antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire permettant le contrôle de la pression artérielle chez les patients atteints d'une hypertension essentielle.

Enalapril

Le maléate d'énalapril est un sel de l'énalapril, un dérivé de deux acides aminés, la L-alanine et la L-proline. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive.

Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

Puisque l'ECA est identique à la kininase II, l'énalapril peut également inhiber la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle de ce mécanisme dans les effets thérapeutiques de l'énalapril n'est pas encore compris.

Bien que le mécanisme par lequel l'énalapril réduit la pression artérielle soit principalement attribué à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril a un effet antihypertenseur même chez les patients ayant des concentrations de rénine basses.

L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une diminution de leur pression artérielle en position debout et allongée, sans augmentation significative de leur fréquence cardiaque. Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, un contrôle optimal de la pression artérielle n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement. Une interruption brutale du traitement par énalapril n'est pas associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Une inhibition efficace de l'activité de l'ECA se produit normalement entre 2 et 4 heures après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'effet antihypertenseur est généralement observé après une heure et la réduction maximale de la pression artérielle est observée entre 4 et 6 heures après l'administration. La durée de l'effet est dose-dépendante, cependant, aux doses recommandées, les effets antihypertenseurs et hémodynamiques persistent pendant au moins 24 heures.

Des études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution de la résistance artérielle périphérique et une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Suite à l'administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux faibles de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont généralement augmenté.

Des études cliniques à court terme chez des patients diabétiques et non diabétiques ayant une affection rénale, ont mis en évidence des diminutions de l'albuminurie et de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale après l'administration d'énalapril.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Deux grands essais cliniques randomisés, contrôlés ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ont étudié l'utilisation d'une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

L'étude ONTARGET a été réalisée chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale ou atteints d'un diabète de type 2 avec une atteinte des organes cibles.

L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints d'une néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Lercanidipine

La lercanidipine est un antagoniste calcique du groupe des dihydropyridines qui inhibe le flux transmembranaire de calcium vers le muscle cardiaque et les muscles lisses. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur est basé sur un effet relaxant direct sur les muscles lisses vasculaires, diminuant ainsi la résistance périphérique totale. Malgré une demi-vie plasmatique courte, et grâce à son coefficient de partage membranaire élevé, la lercanidipine possède un effet antihypertenseur prolongé et est dépourvue d'effet inotrope négatif en raison de sa forte sélectivité vasculaire.

Puisque la vasodilatation est induite très progressivement par la lercanidipine, une hypotension aiguë avec tachycardie réflexe n'a été observée que dans de rares cas chez les patients hypertendus. Comme avec d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'effet antihypertenseur de la lercanidipine résulte principalement de son énantiomère S.

Enalapril/Lercanidipine

L'association de ces 2 molécules a un effet additif antihypertenseur, baissant la pression artérielle de façon plus importante que chacun des 2 composants pris séparément.

ZANEXTRA 10 mg/10 mg

Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, en add-on d'association thérapeutique, réalisée chez 342 patients non répondeurs à la lercanidipine 10 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été supérieure de 5,4 mmHg avec l'association énalapril 10 mg / lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous lercanidipine 10 mg seule (- 7,7 mmHg versus - 2,3 mmHg, $p < 0,001$), après 12 semaines de traitement ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été supérieure de 2,8 mmHg pour le groupe sous association fixe (- 7,1 mmHg versus - 4,3 mmHg, $p < 0,001$) pour le groupe sous monothérapie.

Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 41% contre 24% ($p < 0,001$) pour la pression artérielle systolique et 35% contre 24%, ($p = 0,032$) pour la pression artérielle diastolique. Un pourcentage supérieur significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle systolique (39% versus 22%, $p < 0,001$) et de la pression artérielle diastolique (29% versus 19%, $p = 0,023$) par rapport aux patients sous monothérapie.

Pendant la phase de suivi à long terme de cette étude, réalisée en ouvert, une titration avec l'association fixe énalapril 20 mg / lercanidipine 10 mg était possible si la pression artérielle restait supérieure à 140/90 mmHg ; 133 patients sur 221 ont eu cette titration et la pression artérielle diastolique a été normalisée pour un tiers des cas.

ZANEXTRA 20 mg/10 mg

Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, en add-on d'association thérapeutique, réalisée chez 327 patients non répondeurs à l'énalapril 20 mg (définis par une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique a été de - 9,8 mmHg avec l'association énalapril 20 mg / lercanidipine 10 mg, par rapport au groupe sous monothérapie (- 6,7 mmHg, $p = 0,013$) ; la réduction de la pression artérielle diastolique a été de - 9,2 mmHg pour le groupe sous association fixe contre - 7,5 mmHg ($p = 0,015$) pour le groupe sous monothérapie.

Le taux de répondeurs n'a pas été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 53% contre 43% ($p = 0,076$) pour la pression artérielle diastolique et 41% contre 33% ($p = 0,116$) pour la pression artérielle systolique. Un pourcentage supérieur, mais non significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle diastolique (48% versus 37% ($p = 0,055$)) et de la pression artérielle systolique (33% versus 28%, $p = 0,325$) par rapport aux patients sous monothérapie.

ZANEXTRA 20 mg/20 mg

Dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus placebo et comparateur actif, avec un plan factoriel, menée sur 1 039 patients atteints d'hypertension artérielle modérée (définie par une pression artérielle diastolique (PAD) entre 100 et 109 mmHg et confirmée par une PAD \geq 85 mmHg au domicile, et une pression artérielle systolique (PAS) $<$ 180 mmHg en consultation), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont eu une diminution significative des pressions artérielles diastolique et systolique comparée au placebo ($p < 0,001$) en consultation et à domicile.

En consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAD par rapport à l'inclusion avec l'association 20 mg/ 20 mg (-15,2 mmHg, $n=113$) comparativement à l'énalapril 20 mg seul (-11,3 mmHg, $p=0,004$, $n=113$) ou à la lercanidipine 20 mg seule (-13,0 mmHg, $p=0,092$, $n=113$).

De même, en consultation, des différences ont été observées dans la variation de la PAS par rapport à l'inclusion entre l'association 20 mg/ 20 mg (-19,2 mmHg) et la lercanidipine 20 mg seule (-13,0 mmHg, $p=0,002$) ou l'énalapril 20 mg seul (-15,3 mmHg, $p=0,055$). Des différences ont aussi été observées pour les pressions artérielles diastoliques et systoliques à domicile.

Le taux de patients répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport au placebo ($p < 0,001$) et aux 2 monothérapies ($p < 0,01$) pour la PAD (75%) et la PAS (71%).

La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association 20 mg/ 20 mg (42%) que par le placebo (22%).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée lors de l'administration concomitante d'énalapril et de lercanidipine.

Pharmacocinétique de l'énalapril

Absorption

L'énalapril, par voie orale, est rapidement absorbé, avec des pics de concentration plasmatique atteints en une heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après administration orale de comprimés est d'environ 60%. L'absorption d'énalapril par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Distribution

Après absorption par voie orale, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate sont atteints environ 4 heures après la prise d'un comprimé d'énalapril par voie orale. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez les patients avec une fonction rénale normale, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte après 4 jours de traitement.

Dans la fourchette de concentrations liées aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate chez l'homme ne dépasse pas 60%.

Biotransformation

Hormis la transformation en énalaprilate, il n'a pas été mis en évidence de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination

L'élimination de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Les principaux composés retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, qui représente environ 40% de la dose, et de l'énalapril sous forme inchangée (environ 20%).

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à

modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à une clairance de 62 ml/min.

Allaitement

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 microg/L (0,54 microg/L à 5,9 microg/L), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 microg/L (1,2 microg/L à 2,3 microg/L) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24h.

A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16% de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids. Une femme qui avait reçu par voie orale 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 microg/L, 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate dans le lait de 0,75 microg/L, 9 heures environ après la prise.

La concentration totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures était de respectivement 1,44 microg/L et de 0,63 microg/L, la concentration d'énalaprilate n'était plus détectable dans le lait ($< 0,2$ microg/L) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Pharmacocinétique de la lercanidipine

Absorption

La lercanidipine est totalement absorbée après administration orale et les pics de concentration plasmatique sont atteints après 1,5 à 3 heures environ.

Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétique similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'AUC sont, en moyenne, 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère S. La demi-vie d'élimination des deux énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion des deux énantiomères n'a été observée *in vivo*.

En raison de l'effet de premier passage important, la biodisponibilité absolue de lercanidipine après administration orale et après prise de nourriture est d'environ 10%. Cependant, la biodisponibilité après administration à des volontaires sains à jeun est réduite à 1/3.

La biodisponibilité orale de la lercanidipine augmente de 4 fois lorsqu'elle est administrée dans les 2 heures suivant un repas riche en graisses. Par conséquent, le médicament doit être pris avant les repas.

Distribution

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

La liaison de la lercanidipine aux protéines plasmatiques est supérieure à 98%. Comme les taux de protéines plasmatiques sont diminués chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre du médicament peut être plus élevée chez ces patients.

Biotransformation

La lercanidipine est largement métabolisée par le CYP3A4. On ne retrouve aucune substance mère dans l'urine ou les selles. La lercanidipine est principalement métabolisée en métabolites inactifs et environ 50% de la dose est éliminée dans l'urine.

Les essais *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine montre une légère inhibition des deux enzymes CYP3A4 et CYP2D6 à des concentrations 160 fois et 40 fois

supérieures aux pics de concentration plasmatique obtenus après l'administration d'une dose de 20 mg.

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

Élimination

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.

La demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 8 à 10 heures, et du fait de la forte liaison aux membranes lipidiques, l'effet thérapeutique dure 24 heures. Aucune accumulation n'a été mise en évidence après administration répétée.

Linéarité/Non linéarité

L'administration orale de la lercanidipine 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.

Autres informations sur des populations particulières

Le comportement 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

Association énalapril et lercanidipine

La toxicité potentielle de l'association fixe d'énalapril et de lercanidipine a été étudiée chez le rat après administration orale et ce jusqu'à 3 mois, lors de 2 études génotoxiques. L'association n'a pas modifié le profil toxicologique de chacun des 2 composants.

Les données suivantes sont disponibles pour chaque composant (énalapril et lercanidipine) :

Énalapril

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 et de potentiel carcinogène.

Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a aucun effet sur la fertilité et les performances reproductives chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Dans une étude au cours de laquelle des rates ont été traitées avant la période allant de l'accouplement à la gestation, une augmentation de l'incidence de la mortalité de la descendance est survenue au cours de l'allaitement. Il a été montré que ce composé traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel. Les IEC induisent globalement des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, provoquant une mortalité fœtale et des effets congénitaux, en particulier au niveau du crâne. Une fœtotoxicité, des retards de croissance intra-utérins et une persistance du canal artériel ont été notifiés.

Ces anomalies du développement semblent être dues pour partie à l'action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine du fœtus, et pour partie à l'ischémie provenant de l'hypotension

maternelle et à la diminution de l'irrigation sanguine fœto-placentaire avec pour conséquence une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus.

Lercanidipine

Des effets significatifs observés au cours d'études à long terme chez le rat et le chien ont été imputés, directement ou indirectement, aux effets connus de doses élevées d'inhibiteurs calciques, reflétant principalement une activité pharmacodynamique exagérée.

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

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les performances générales de reproduction chez le rat, mais à hautes doses, il induit des pertes survenant avant et après l'implantation et des retards du développement fœtal. Il n'existe aucun élément attestant d'un effet tératogène chez le rat et le lapin, mais d'autres dihydropyridines ont provoqué des effets tératogènes chez l'animal. La lercanidipine a induit une dystocie lorsqu'elle a été administrée à doses élevées (12 mg/kg/jour) au cours de la parturition.

La distribution de la lercanidipine et/ou de ses métabolites chez les femelles gestantes et leur excrétion dans le lait maternel n'a pas été étudiée chez l'animal.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique type A
Povidone K30
Bicarbonate de sodium
Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose 5cP
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Macrogol 6000
Laque aluminique de jaune de quinoléine (E104)
Oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Polyamide-aluminium-PVC/Aluminium).
Boite de 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

BOUCHARA-RECORDATI
IMMEUBLE LE WILSON
70, AVENUE DU GENERAL DE GAULLE
92800 PUTEAUX

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

7313101

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

28 octobre 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2016

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tab A