

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZANEXTRA 20 mg/20 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 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (équivalent à 18,88 mg de lercanidipine).

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 204 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimé de 11 mm, orange, rond et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en substitution chez les patients dont la pression artérielle est correctement contrôlée par l'administration séparée d'énalapril 20 mg et de lercanidipine 20 mg pris simultanément.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Chez les 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 une prudence particulière 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'angioœdème lié à un traitement antérieur par un IEC ;
- Angioœdème 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) ;
- 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 saline 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 par 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 cholestatique 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 une prise en charge appropriée.

Neutropénie / agranulocytose

Des cas de neutropénie, d'agranulocytose, de thrombocytopenie 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. 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 être avertis de reporter tout signe d'infection à leur médecin.

Hypersensibilité / angiœdème

Un angiœdème 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'angioœdème 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 peut être nécessaire par une solution adrénaline sous-cutanée diluée 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures pour assurer la perméabilité des voies aériennes, il doit être entrepris rapidement.

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors de la désensibilisation aux venins d'hyménoptère

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'hyménoptères 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.

Hypoglycémie

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 une 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 comme un 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 d'une 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, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (notamment l'insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez des patients, particulièrement si l'association médicamenteuse affecte le SRAA (voir rubrique 4.5.). 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.

Le double blocage du SRAA associant l'énalapril et l'aliskiren n'est pas recommandé. L'association de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA II est contre-indiquée chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

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 d'origine africaine que chez les autres patients. Ceci peut être éventuellement expliqué par des concentrations plasmatiques de rénine souvent plus faibles dans la population africaine hypertendue.

Grossesse

Zanextra est contre-indiqué à partir du 2^{ème} trimestre de grossesse et est déconseillé pendant le 1^{er} trimestre.

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 en âge de procréer 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 ou chez les femmes souhaitant être enceintes (voir rubrique 4.6).

Allaitement

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

Utilisation chez l'enfant

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 d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

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)

Le double blocage (ex : en associant un IEC et un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ou un inhibiteur direct de la rénine, tel que l'aliskiren) doit être limité à des cas particuliers bien définis avec une surveillance étroite de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Des études ont, en effet, montré, en cas de double blocage du SRAA, une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie ou d'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), chez des patients atteints d'une athérosclérose avérée, d'une insuffisance cardiaque ou d'un diabète avec atteinte des organes cibles, comparée à l'utilisation d'un seul agent bloqueur du SRAA. L'aliskiren ne doit pas être administré avec un IEC chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3 et 4.4).

+ Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium

Les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques épargneurs potassiques (ex : spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments de potassium ou les sels de substitution 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

Lors de l'administration simultanée de lithium et d'IEC, une augmentation réversible des concentrations de lithium et une toxicité ont été rapportées. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter les concentrations sériques de lithium et accroître sa toxicité potentielle avec les IEC. De ce fait, l'administration d'énalapril avec du 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. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir rarement,

particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou déshydratés (notamment ceux sous traitement diurétiques). 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 nitroïdes (caractérisées par des symptômes de type : rougeur du visage, nausées, vomissements et 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, dont 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.

+ Alcool

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

+ Traitement concomitant d'un IEC et d'un ARA II

Il a été rapporté dans la littérature chez les patients atteints d'une athérosclérose avérée, d'insuffisance cardiaque ou chez les patients diabétiques ayant des lésions organiques, que le traitement concomitant par IEC et ARA II est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de dégradation de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison au traitement en monothérapie par une molécule agissant sur le SRAA. Le double blocage (ex : association d'un IEC avec un ARA II) doit être limité à des cas particuliers bien définis, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale, du taux de potassium et de la pression artérielle.

+ Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β -bloquants

L'énalapril peut être administré avec de l'acide acétylsalicylique (à des doses appropriées pour une prophylaxie cardiovasculaire), de même qu'avec les thrombolytiques et les β -bloquants.

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 jeunes volontaires 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 car 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 terfénaire, 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 sains 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 est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC (énalapril) est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} 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 1^{er} 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 arrêté immédiatement et si nécessaire, un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} 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). 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 chez l'animal effectuées sur 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 animales sur la toxicité de la reproduction sont insuffisantes (voir rubrique 5.3.). Par conséquent, l'utilisation de Zanextra est contre-indiquée le 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 de Zanextra est déconseillée chez les femmes qui allaitent des enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque potentiel d'effets secondaires cardiovasculaires et rénaux chez l'enfant et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de Zanextra peut être envisagée, 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

Les expériences cliniques avec Zanextra et ses composants suggèrent qu'une altération de l'aptitude à conduire et à utiliser des machines est peu probable. 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 du Zanextra à la dose 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), 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 :	Etourdissements, céphalées
Peu fréquent :	Etourdissement 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, atteinte linguale, œdème des lèvres, 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 à des fréquences rares.

Description des effets indésirables spécifiques des molécules en monothérapie

Certains effets indésirables fréquemment observés avec l'énalapril et la lercanidipine en monothérapie ont aussi été rapportés dans l'étude clinique, randomisée en double aveugle. L'incidence de ces effets indésirables est indiquée dans le tableau ci-dessous :

	Placebo (n=113)	E20 (n=111)	L20 (n=113)	E20/L20 (n=116)
Effets indésirables totaux	5,3%	10,8%	8,8%	8,6%
Toux	1,8%	3,6%	-	1,7%
Etourdissement	-	1,8%	-	0,9%
Céphalée	0,9%	0,9%	1,8%	0,9%
Œdème périphérique	0,9%	-	1,8%	-

Tachycardie	-	1,8%	3,5%	0,9%
Palpitation	-	0,9%	0,9%	-
Bouffée vasomotrice	-	-	1,8%	0,9%
Eruption cutanée	-	0,9%	0,9%	-
Fatigue	-	-	-	0,9%

Autres informations sur les composants seuls

Des effets indésirables rapportés avec l'un des composants (éналаpril ou lercanidipine) peuvent être observés avec Zanextra, même s'ils n'ont pas été observés lors des essais cliniques ou pendant la commercialisation.

Éналаpril seul

Les effets indésirables rapportés avec l'éналаpril 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, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie, lymphadénopathie, maladies auto-immune

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 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 cholestatique, hépatite incluant la nécrose, cholestase (y compris ictère)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : éruption cutanée, hypersensibilité / œdème angioneurotique : angioœdème 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/arthritis, anticorps antinucléaires (AAN) 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 : impuissance

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 : hyperkaliémie, 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, étourdissements, 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 : céphalée, étourdissement

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie, palpitation

Rare : angor

Affections vasculaires

Peu fréquent : bouffées vasomotrices

Très rare : syncope

Affections gastro-intestinales

Rare : nausées, dyspepsie, diarrhée, douleur abdominale, vomissement

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 des 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 : 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 laérale) 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.

Comme avec d'autres dihydropyridines, un surdosage 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 20 mg/20 mg est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril 20 mg) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine 20 mg), 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.

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. 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.

- ZANEXTRA 10 mg/10 mg

Dans une étude pivotale de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, 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, $p < 0,001$) ; 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, de traitement complémentaire, 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 ≥ 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 3 à 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 4 jours.

Dans la fourchette de concentrations relatives 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 proportionnellement au 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 des 24 h.

A partir des 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 respectivement de 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 plasmatiques sont atteints après 1,5 à 3 heures environ.

Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétiques 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 hépatique 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 moyenne de l'élimination terminale 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 hépatique. 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 de génotoxicité. 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 capacités 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 produit 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 anomalies congénitales, 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

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 carcinogénicité, de toxicité sur la reproduction

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.

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les capacités reproductives en général, 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

Iercanidipine 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 Iercanidipine 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)
Macrogol 6000
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc
Oxyde de fer rouge (172)

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

Plaquette thermoformée (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium).
Boîte 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 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 MARCHE

BOUCHARA-RECORDATI

Immeuble le Wilson
70 Avenue du Général de Gaulle
92 800 PUTEAUX

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

7313102

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

Décembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tab A.