RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zanidip 10 mg comprimés pelliculés
Zanidip 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 9,4 mg de lercanidipine).
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de chlorhydrate de lercanidipine (correspond à 18,8 mg de lercanidipine).

Excipients à effet notoire:
Un comprimé pelliculé de 10 mg contient 30 mg de lactose monohydraté.
Un comprimé pelliculé de 20 mg contient 60 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

10 mg comprimé pelliculé.
Comprimés jaunes, ronds, biconvexes de 6.5mm, sécables sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

20 mg comprimé pelliculé.
Comprimés roses, ronds, biconvexes de 8.5mm, sécables sur une face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zanidip est recommandé chez les adultes pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La posologie orale recommandée est d'une fois 10 mg par jour, au moins 15 minutes avant le repas. Selon la réponse individuelle du patient, la posologie peut être augmentée à 20 mg.

La posologie doit être adaptée progressivement car jusqu'à 2 semaines peuvent être nécessaires avant que l'effet antihypertenseur maximal soit atteint.

Zanidip peut être ajouté à la médication de certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à un antihypertenseur simple tel qu'un bêtabloquant (aténolol), un diurétique (hydrochlorothiazide) ou un inhibiteur de l'ACE (captopril ou enalapril).

En raison de la courbe dose-réponse abrupte, avec un plateau pour les posologies entre 20 et 30 mg, il est peu probable que l'efficacité augmente encore à une posologie supérieure, tandis que les effets indésirables pourraient augmenter.

Les patients âgés: bien que les données pharmacocinétiques et les expériences cliniques révèlent qu'aucune adaptation de la posologie quotidienne ne soit pas nécessaire, une attention particulière est souhaitable au début du traitement chez les personnes âgées.

Population pédiatrique: l'innocuité et l'efficacité de Zanidip chez des enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.
Pas de données disponibles.

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique: au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction hépatique ou rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que le schéma posologique normalement recommandé puisse être supporté par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation de la dose à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, l'adaptation de la dose doit être envisagée.

Zanidip est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques graves et chez les patients atteints de troubles rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration
Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament:

- le traitement doit être administré de préférence le matin au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner.
- ce produit ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.3 et 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.
- Décompensation cardiaque non traitée.
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois).
- Troubles hépatiques graves.
- Insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris chez les patients dialysés
- Utilisation simultanée avec:
- inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5),
- ciclosporine (voir rubrique 4.5),
- pamplemousse ou jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Syndrome de sinus malade
Lercanidipine doit être administrée avec prudence chez des patients atteints du syndrome du sinus malade(sans un stimulateur cardiaque).

Dysfonction ventriculaire gauche
Bien que des études hémodynamiques contrôlées aient démontré que la fonction ventriculaire n'est pas diminuée, la prudence s'impose également chez les patients atteints de troubles du ventricule gauche.

Cardiopathie ischémique
Il a été suggéré que l'utilisation de certaines dihydropyridines à action courte pourrait être associée à un risque cardiovasculaire accru chez les patients atteints d'anomalies cardiaques ischémiques. Bien que lercanidipine ait une action longue, il convient d'être prudent chez ces patients. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité de ces crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Utilisation en cas de troubles de la fonction rénale ou hépatique
Au début du traitement de patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction rénale, il est nécessaire d'être particulièrement attentif. Bien que la posologie normalement recommandée de 10 mg par jour puisse être supportée par ces sous-groupes, il convient d'être prudent lors d'une augmentation à 20 mg par jour. L'effet antihypertenseur peut être accru chez les patients atteints de troubles hépatiques et, par conséquent, une adaptation de la dose doit être envisagée.
Lercanidipine est contre-indiquée chez les patients atteints de troubles hépatiques ou rénaux graves (vitesse de filtration glomérulaire < 30 ml/min), y compris les patients sous dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.3).

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de lercanidipine n'ont pas été démontrées chez les enfants jusqu'à 18 ans.

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

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Les inhibiteurs de CYP3A4
Il est bien établi que la lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 administrés simultanément peuvent influencer le métabolisme et l'élimination de la lercanidipine. Une étude portant sur l'interaction avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a démontré une forte augmentation de la concentration plasmatique de lercanidipine (une augmentation de quinze fois l'aire sous la courbe et une augmentation de huit fois la C_{max} de l'énantiomère actif S-lercanidipine).
La prescription simultanée de lercanidipine et d'inhibiteurs du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, par exemple) doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

Des concentrations plasmatiques accrues tant de lercanidipine que de ciclosporine ont été observées lors d'une administration simultanée. Une étude réalisée parmi de jeunes volontaires sains a démontré que, lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, la concentration plasmatique de lercanidipine n'était pas modifiée, tandis que l'aire sous la courbe de la ciclosporine augmentait de 27 %. Cependant, l'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a donné lieu à une augmentation de trois fois la concentration plasmatique de lercanidipine et à une augmentation de 21 % de l'aire sous la courbe de la ciclosporine.
La ciclosporine et la lercanidipine ne devraient pas être administrées simultanément (voir rubrique 4.3).

Pamplemousse ou jus de pamplemousse

Comme d'autres dihydropyridines, la lercanidipine est sensible à l'inhibition du métabolisme par le jus de pamplemousse, ce qui entraîne une augmentation de sa disponibilité systémique et une intensification de l'effet hypotenseur.
La lercanidipine ne peut pas être prise en même temps que du pamplemousse ou jus de pamplemousse (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs du CYP3A4
Lors de l'administration simultanée de Zanidip et d'inducteurs du CYP3A4 tels que des anti-épileptiques (phénytoïne, carbamazépine, par exemple) et de la rifampicine, la prudence est recommandée car l'effet antihypertenseur peut être réduit. La pression sanguine doit alors être contrôlée plus fréquemment que d'habitude.

Alcool
La consommation d'alcool doit être évitée car elle peut renforcer l'effet des antihypertenseurs vasodilatateurs (voir rubrique 4.4).

Précautions, y compris ajustement de la dose

Substrats du CYP3A4
Il convient également d'être prudent lorsque lercanidipine est prescrit simultanément à d'autres substrats du CYP3A4 tels que la terfénadine, à de l'astémizole ou à des anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone, la kinidine et la sotalol.

Midazolam
Lorsqu'une dose de 20 mg de lercanidipine a été administrée simultanément à du midazolam p.o. à des volontaires âgés, l'absorption de la lercanidipine a augmenté (d'environ 40 %) et la vitesse d'absorption a diminué (t_{max} retardée de 1,75 à 3 heures). Les concentrations de midazolam n'ont pas été modifiées.

Metoprolol
Lorsque lercanidipine a été administrée simultanément à du métoprolol, un bêtabloquant éliminé essentiellement par le foie, la disponibilité biologique du métoprolol est restée inchangée tandis que celle de la lercanidipine a diminué de 50 %. Cet effet peut être attribué à la diminution de la circulation sanguine dans le foie provoquée par les bêtabloquants et peut donc survenir aussi avec d'autres médicaments de cette classe. Par conséquent, la lercanidipine peut être administrée sans risque simultanément à des inhibiteurs bêta-adrénergiques mais une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Digoxine
Lors de l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des patients traités de manière chronique au moyen de β-méthyldigoxine, aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été relevé. Cependant, une augmentation moyenne de 33 % de la C_{max} endigoxine a été observée, tandis que l'aire sous la courbe et la clairance rénale n'ont subi aucune modification significative. Les patients traités simultanément par digoxine doivent être observés cliniquement avec soin afin de détecter tout signe éventuel de toxicité de la digoxine.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Fluoxétine
Une étude portant sur l'interaction avec la fluoxetine (un inhibiteur du CYP2D6 et du CYP3A4), réalisée auprès de volontaires âgés de 65 ± 7 ans (moyenne ± écart type), n'a démontré aucune modification clinique significative de la pharmacocinétique de la lercanidipine.

Cimétidine
L'administration simultanée de 800 mg de cimétidine par jour n'a montré aucune modification significative de la concentration plasmatique de lercanidipine, mais la prudence s'impose lors de l'administration de doses plus élevées étant donné que la disponibilité biologique et l'effet antihypertenseur de la lercanidipine peuvent augmenter.

Simvastatine
Lorsqu'une dose de 20 mg de lercanidipine a été administrée à plusieurs reprises simultanément à 40 mg de simvastatine, l'aire sous la courbe de la lercanidipine n'a pas été modifiée de manière significative, tandis que l'aire sous la courbe de la simvastatine a augmenté de 56 % et que l'aire sous la courbe de son métabolite actif, le β-hydroxy-acide, a augmenté de 28 %. Il est peu probable que de telles modifications soient significatives cliniquement. Aucune interaction n'est attendue lorsque la lercanidipine est administrée le matin et la simvastatine le soir, comme indiqué pour un tel médicament.

Les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques
Lercanidipine a été administré sans aucun problème simultanément à des diurétiques et à des inhibiteurs de l'ECA.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lercanidipine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3), mais ils ont été observés avec d'autres composés de la dihydropyridine. L'utilisation de la Zanidip n'est pas recommandée pendant la grossesse, et pas non plus chez les femmes susceptibles d'être enceintes, sauf si une contraception efficace est utilisée (voir rubrique 4.4).

Allaitement
Il n'existe pas de données permettant d'établir si lercanidipine/les métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque dans les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Zanidip est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.4).

Fertilité
Aucune donnée clinique n'est disponible avec le lercanidipine. Modifications biochimiques réversibles dans la tête des spermatozoïdes qui peuvent nuire à la fécondation ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs des canaux. Dans les cas où des fécondations in vitro répétés sont infructueux et où une autre explication ne peut pas être trouvée, la possibilité d'inhibiteurs calciques comme la cause doit être considérée.

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

Zanidip a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, la prudence s'impose car des étourdissements, une faiblesse, de la fatigue et de la somnolence occasionnelle peuvent survenir.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'innocuité de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques en double aveugle et contrôlés par placebo (1 200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant le placebo) et dans des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus recevant de la lercanidipine.
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et après commercialisation sont les suivants: œdème périphérique, maux de tête, bouffées congestives, tachycardie et palpitations cardiaques.

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

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Maux de tête	Étourdissements	Somnolence Syncope	
Affections cardiaques	Tachycardie Palpitations		Angine de poitrine	
Affections vasculaires	Bouffées congestives	Hypotension		
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie Nausée Douleur abdominale	Vomissement Diarrhée	Hypertrophie des gencives[1] Effluent péritonéal trouble[1]
Affections hépatobiliaires				Augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques[1]
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Eruption cutanée Prurit	Urticaire	Angio-œdème[1]
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires		Polyurie	Pollakiurie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Asthénie Fatigue		Douleurs dans la poitrine

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

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

La lercanidipine ne semble avoir aucun effet nocif sur la glycémie et le taux de lipides sériques.
Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité des crises augmente chez les patients atteints d'angor existant. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés.

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

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La pharmacovigilance de la lercanidipine a révélé quelques cas de surdosage allant de 30 à 40 mg jusqu'à 800 mg, y compris les rapports de tentative de suicide.

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

Traitement
Une hypotension cliniquement significative nécessite un soutien cardiovasculaire actif comprenant une surveillance fréquente de la fonction cardiaque et respiratoire, une élévation des extrémités et une attention portée au volume de liquide en circulation et au débit urinaire. En raison de l'action pharmacologique longue de la lercanidipine, il est extrêmement important que l'état cardiovasculaire du patient soit contrôlée pendant au moins 24 heures. Étant donné que le produit a une forte liaison aux protéines, la dialyse ne sera probablement pas efficace. Les patients chez lesquels une intoxication modérée à sévère est attendue, doivent être observés dans un contexte de soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5. 1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique: antagoniste sélectif du calcium à effets essentiellement vasculaires - Dérivés de la dihydropyridine, Code ATC: C08CA13

Mécanisme d'action
La lercanidipine est un antagoniste du calcium du groupe des dihydropyridines qui empêche la pénétration transmembranaire du calcium dans le muscle cardiaque et dans le tissu musculaire lisse. Le mécanisme de l'action antihypertensive peut être expliqué par un effet relaxant direct sur les muscles lisses de la paroi vasculaire, ce qui fait baisser la résistance périphérique totale.

Effets pharmacodynamiques
Malgré la demi-vie plasmatique pharmacocinétique courte, la lercanidipine possède une activité antihypertensive longue due à son coefficient élevé de diffusion membranaire. Grâce à une sélectivité vasculaire élevée, elle ne possède pas d'effet inotrope négatif.
La vasodilatation, provoquée par Zanidip, se manifeste progressivement. De ce fait, une hypotension aiguë avec tachycardie réflexe est rarement observée chez les patients atteints d'hypertension.

Comme dans le cas d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'action antihypertensive de la lercanidipine est essentiellement due à l'(S-)énantiomère.

Efficacité et sécurité cliniques
L'efficacité clinique et la tolérance de la lercanidipine à une dose de 10 à 20 mg une fois par jour ont été évaluées dans des essais cliniques en double aveugle contrôlés par placebo (1200 patients recevant la lercanidipine et 603 patients recevant un placebo) que des essais cliniques à long terme contrôlés par un agent actif et non contrôlés sur un total de 3676 patients hypertendus.
La plupart des essais cliniques ont été menés chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée (y compris les patients âgés et diabétiques) recevant de la lercanidipine seule ou en association avec des inhibiteurs de l'ECA, des diurétiques ou des bêta-bloquants.

Parallèlement aux études cliniques réalisées afin d'étayer les indications thérapeutiques, une petite étude non contrôlée, mais randomisée, réalisée chez des patients atteints d'hypertension grave (pression diastolique moyenne ± écart type de 114,5 ± 3,7 mmHg) a démontré que chez 40 % des 25 patients, la pression sanguine était normalisée avec 20 mg de Zanidip une fois par jour et chez 56 % des 25 patients avec 20 mg de Zanidip deux fois par jour. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, réalisée parmi des patients atteints d'hypertension systolique isolée, Zanidip s'est avéré efficace pour faire baisser la pression systolique d'une valeur moyenne à l'état de base de 172,6 ± 5,6 mmHg à 140,2 ± 8,7 mmHg.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Zanidip est entièrement absorbée après la prise orale de 10 à 20 mg et des pics de concentration plasmatique de 3,30 ± 2,09 s.d. et 7,66 ± 5,90 s.d. sont atteints respectivement environ 1,5 h à 3 h après l'administration.

Les deux énantiomères de la lercanidipine présentent un profil de concentration plasmatique comparable : le t_{max} est identique, le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe sont en moyenne 1,2 fois supérieurs pour l'(S-)énantiomère et la demi-vie d'élimination des deux énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion in-vivo des énantiomères n'a été observée.

En raison du métabolisme de premier passage élevé, la disponibilité biologique absolue de Zanidip, administré par voie orale à des patients qui avaient ingéré de la nourriture, est d'environ 10 %, bien que cette valeur est réduite de 1/3 lorsque Zanidip est administré à des volontaires sains à jeun.

La disponibilité biologique orale de la lercanidipine augmente d'un facteur de 4 lorsque Zanidip est pris dans les 2 heures qui suivent l'ingestion d'un repas à forte teneur en lipides. Dès lors, Zanidip doit être pris avant le repas.

Distribution
La diffusion depuis le plasma vers les tissus et les organes est rapide et importante. Plus de 98 % de la lercanidipine sont liés aux protéines sériques. Comme la concentration de protéines dans le plasma est réduite chez les patients atteints de troubles graves de la fonction hépatique ou rénale, la fraction libre de lercanidipine peut être plus importante.

Biotransformation
Zanidip est métabolisé à grande échelle par le CYP3A4. De la lercanidipine non modifiée n'a pas été retrouvée dans l'urine ni dans les selles. Elle est principalement convertie en métabolites inactifs et environ 50 % de la dose administrée sont excrétés dans l'urine.

Des expériences « *in vitro* » réalisées au moyen de microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine présente un certain degré d'inhibition du CYP3A4 et du CYP2D6 à des concentrations respectivement 160 fois et 40 fois supérieures aux pics de concentration atteints dans le plasma après une dose de 20 mg.

De plus, des études portant sur les interactions chez l'homme ont démontré que la lercanidipine ne modifiait pas la concentration plasmatique de midazolam, un substrat typique du CYP3A4, ni celle du métoprolol, un substrat typique du CYP2D6. Dès lors, aucune inhibition de la biotransformation par Zanidip des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2D6 n'est à prévoir à des doses thérapeutiques.

Elimination
L'élimination s'effectue essentiellement par biotransformation.
Une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 8 à 10 heures est calculée. L'activité thérapeutique dure 24 heures en raison de la forte liaison aux membranes lipidiques. Aucune accumulation ne se manifeste après une administration répétée.

Linéarité/non-linéarité
L'administration orale de Zanidip entraîne une concentration plasmatique de la lercanidipine qui n'est pas directement proportionnelle à la posologie (cinétique non linéaire). Après 10, 20 ou 40 mg, des pics de concentration plasmatique sont observés dans un rapport de 1:3:8 et les superficies des courbes de la concentration plasmatique en fonction du temps sont de rapport 1:4:18, ce qui indique une saturation progressive du métabolisme de premier passage. La disponibilité biologique augmente avec la posologie.

Populations particulières
Chez les personnes âgées et chez les patients atteints de troubles légers à modérés de la fonction rénale ou hépatique, il a été démontré que le comportement pharmacocinétique de la lercanidipine est comparable à celui observé parmi la population générale de patients. Chez les patients atteints de troubles graves de la fonction rénale ou chez les patients sous dialyse, des concentrations supérieures (environ 70 %) du médicament ont été observées. Chez les patients atteints de troubles modérés à graves de la fonction hépatique, la disponibilité biologique systémique de la lercanidipine est probablement plus élevée, étant donné que, normalement, le médicament est très largement métabolisé dans le foie.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les études portant sur la sécurité pharmacologique réalisées sur des animaux de laboratoire n'ont démontré aucun effet sur le système nerveux central et autonome ni sur les fonctions gastro-intestinales à des posologies antihypertensives.

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

La lercanidipine n'est pas génotoxique et il n'existe aucune indication de carcinogénicité.

La fécondité et la fonction générale de reproduction chez les rats n'ont pas été atteintes lors du traitement par lercanidipine.

Il n'existe aucun signe d'effets tératogènes chez les rats et les lapins. Toutefois, chez les rats, des posologies élevées de lercanidipine ont provoqué des pertes avant et après l'implantation ainsi que des retards du développement du fœtus.

Après l'administration de doses élevées (12 mg/kg/jour), le chlorhydrate de lercanidipine a provoqué une dystocie pendant la mise bas.

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

Les métabolites n'ont pas été évalués de manière individuelle dans les études de la toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

- lactose monohydraté
- cellulose microcristalline
- carboxyméthylamidon sodique
- povidone K30
- stéarate de magnésium

Pellicule mélange:

- hypromellose
- talc
- dioxyde de titane (E171)
- macrogol 6000
- oxyde de fer (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette aluminium/PVC opaque.
10 mg comprimé pelliculé : Emballages de 7, 14, 28, 35, 50, 56, 98 et 100 comprimés.*
20 mg comprimé pelliculé : Emballages de 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 et 100 comprimés.*

*Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Recordati Ireland Ltd.
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE :
Zanidip 10 mg comprimé pelliculé : BE185832
Zanidip 20 mg comprimé pelliculé : BE259165

LU :
Zanidip 10 mg comprimé pelliculé : 2010010689

- 0262844 : 1*7 cpr.
- 0228937 : 1*14 cpr.
- 0228941 : 1*28 cpr.
- 0228954 : 1*35 cpr.
- 0228968 : 1*50 cpr.
- 0524853 : 1*56 cpr.
- 0262861 : 1*98 cpr.
- 0228971 : 1*100 cpr.

Zanidip 20 mg comprimé pelliculé : 2010010690

- 0376828 : 1*7 cpr.
- 0376831 : 1*14 cpr.
- 0376845 : 1*28 cpr.
- 0376859 : 1*35 cpr.
- 0376862 : 1*42 cpr.
- 0376876 : 1*50 cpr.
- 0524867 : 1*56 cpr.
- 0376909 : 1*98 cpr.
- 0376912 : 1*100 cpr.

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

Date de première autorisation: 7/10/1997.

Date de dernier renouvellement: 11/04/2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2024