

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate d'énalapril.....	20 mg
équivalent à énalapril.....	15,29 mg
Chlorhydrate de lercanidipine.....	10 mg
équivalent à lercanidipine.....	9,44 mg

pour un comprimé pelliculé

Excipients : Un comprimé pelliculé contient 92,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune, rond et biconvexe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

L'association fixe LERCAPRESS 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée dans le traitement initial de l'hypertension.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

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

Le traitement doit être administré de préférence le matin. Ce médicament ne doit pas être administré avec du pamplemousse (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Enfants et adolescents de moins de 18 ans : En l'absence de données cliniques chez les patients de moins de 18 ans, l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent n'est pas recommandée actuellement.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives (énalapril ou lercanidipine), aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines ou à l'un des excipients.
- Au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- 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),
- Antécédents d'angioedème lié à un traitement antérieur par un IEC ;
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une surveillance particulière est nécessaire lorsque l'énalapril est administré dans les cas suivants :

- hypotension sévère avec pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg,
- insuffisance cardiaque décompensée.

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, de dialyse, de diarrhées ou de vomissements) (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Le risque est plus important chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, se caractérisant par l'utilisation de doses élevées de diurétique de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.

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

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

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

Maladie sinusale

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

Dysfonction ventriculaire gauche et cardiopathie ischémique

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

Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent entraîner des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

Le traitement doit être initié avec prudence 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. Dans ces cas, une sténose des artères rénales sous-jacente devra être évoquée (voir rubrique 4.4, hypertension réno-vasculaire).

Hypertension réno-vasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients, présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique, sont traités avec des IEC. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses et une augmentation progressive de la posologie. La fonction rénale doit être évaluée au départ puis étroitement contrôlée au cours du traitement.

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 LERCAPRESS est déconseillé.

Insuffisance hépatique

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

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

Neutropénie / agranulocytose

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

Hypersensibilité / angioedème

Un angioedème avec atteinte du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, incluant 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. Lorsque l'œdème n'atteint que le visage et les lèvres, les symptômes régressent généralement sans traitement. Cependant, les antihistaminiques sont utiles pour soulager les symptômes.

L'angioedème avec atteinte laryngée peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié (ex. administration sous-cutanée d'adrénaline diluée à 1:1000) et/ou des mesures visant à assurer la perméabilité des voies aériennes doivent être entrepris rapidement.

Une incidence plus élevée d'angioedème sous traitement par IEC a été rapportée chez les patients noirs.

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

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux venins d'insectes

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une apherèse des LDL

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes avec menace du pronostic vital se sont produites au cours d'une apherèse 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 apherèse.

Patients diabétiques

Une surveillance étroite de la glycémie doit être effectuée au cours du premier mois de traitement par un IEC chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline (voir rubrique 4.5).

Toux

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

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril inhibe la formation d'angiotensine II qui doit survenir en réaction à une sécrétion compensatrice 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, incluant l'énalapril. Les facteurs de risque d'une hyperkaliémie sont : insuffisance rénale, diabète, traitement concomitant avec des diurétiques épargneurs potassiques, des suppléments potassiques ou sels de remplacement contenant du potassium, et traitement concomitant avec d'autres médicaments provoquant une augmentation de la kaliémie (ex. héparine). Si l'utilisation concomitante de l'une des substances mentionnées ci-dessus est indiquée, un contrôle régulier de la kaliémie doit être effectué.

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).

Autres associations déconseillées

L'association de ce médicament n'est généralement pas recommandée avec le lithium, les diurétiques épargneurs potassiques, les suppléments potassiques ou l'estramustine (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

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

Grossesse

LERCAPRESS est déconseillé pendant la grossesse.

Un traitement par des IEC, notamment l'énalapril, ne doit pas être initié pendant la grossesse. Sauf dans les cas où la poursuite d'un traitement par un IEC est considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'emploi a été établi au cours de la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, les IEC doivent être interrompus immédiatement et, le cas échéant, une autre option thérapeutique doit être mise en place (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Allaitement

LERCAPRESS 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 de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase de Lapp.

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

L'effet antihypertenseur de LERCAPRESS 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

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les IEC, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs de risque associés.

Ce risque est majoré en cas d'association avec les médicaments suscités.

Associations déconseillées

+ Diurétiques épargneurs potassiques ou supplémentation de potassium

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

+ Lithium

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

+ Estramustine

Risque de majoration des effets indésirables à type d'oedème angio-neurotique (angio-oedème) (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ 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.

+ **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.

+ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Un traitement chronique par AINS peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC. Les AINS et les IEC ont un effet cumulatif sur l'augmentation de la kaliémie, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, et ceci particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou déshydratés.

+ **Baclofène**

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

+ **Ciclosporine**

La ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie avec les IEC.

+ **Alcool**

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

Associations à prendre en compte

+ **Amifostine**

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ **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).

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

Réduction de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée induite par les corticoïdes).

+ **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.

+ **Allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes ou procainamide (voie générale)**

L'administration concomitante avec les IEC peut entraîner une augmentation des risques de leucopénie.

+ **Antiacides**

Les antiacides induisent une diminution de la biodisponibilité des IEC.

+ **Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Une diminution des amines vasopressives (ex adrénaline) est possible, mais insuffisante pour exclure leur utilisation.

+ **Acide acétylsalicylique et thrombolytiques**

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

+ Sels d'or

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

Lercanidipine

Associations contre-indiquées

+ Inhibiteurs du CYP3A4

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

L'association de lercanidipine avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe (AUC) et une augmentation d'un facteur 8 de la C_{max} de l'énantiomère S-lercanidipine).

+ Ciclosporine

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

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

+ Jus de pamplemousse

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

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Alcool

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

+ Substrats du CYP3A4

Une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la 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.

Associations à prendre en compte

+ Midazolam

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

+ Métoprolol

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

+ Cimétidine

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

+ Fluoxétine

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

+ Simvastatine

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

+ Warfarine

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

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'énalapril

L'utilisation des IEC (énalapril) est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IEC (énalapril) est contre-indiquée au cours du 2ème et du 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après l'exposition aux IEC pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, une faible augmentation du risque ne peut pas être exclue.

Sauf dans les cas où la poursuite du traitement par un IEC est considérée comme essentielle, les patientes souhaitant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité d'emploi a été établi au cours de la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être interrompu immédiatement, et le cas échéant une alternative thérapeutique doit être mise en œuvre.

Il a été établi qu'une exposition aux IEC au cours du 2ème et du 3ème trimestre induisait une fœtotoxicité chez l'homme (réduction de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3).

Si l'exposition à un IEC s'est produite au cours du 2ème trimestre de la grossesse, une vérification de la fonction rénale et de l'ossification crânienne par échographie est recommandée.

Les nourrissons dont les mères ont reçu des IEC doivent être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'énalapril traverse la barrière placentaire, mais a pu être éliminé avec succès de la circulation néonatale par dialyse péritonéale en quantité cliniquement significative. En théorie, il peut également être éliminé par exsanguino-transfusion.

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 souhaitant être enceintes.

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

Par conséquent, l'utilisation de LERCAPRESS est déconseillée au cours du 1er trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée à partir du 2ème trimestre.

Allaitement

L'énalapril et l'énalaprilate sont présents dans le lait maternel.

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

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

Fertilité

Dans quelques cas de fécondation *in vitro*, les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut altérer la fonction spermatique. En cas d'échecs répétés de la fécondation *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 LERCAPRESS 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

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.

Dans les essais contrôlés avec LERCAPRESS 20 mg/10 mg, ayant inclus 410 patients, les effets indésirables notifiés sont présentés dans le tableau suivant.

Le système MedDRA a été utilisé pour classer les effets indésirables : très fréquent (> 1/10), fréquent (\geq 1/100 à < 1/10), peu fréquent (\geq 1/1000 à < 1/100), rare (\geq 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), non connus (impossibles à estimer d'après les données disponibles).

Fréquence	fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)
Classement par système-organe		
Affections du système immunitaire		Angioœdème*
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypertriglycémie*
Affections psychiatriques		Anxiété*
Affections du système nerveux	Céphalées, vertiges (y compris vertiges orthostatiques)	
Affections cardiaques		Palpitations
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Douleur pharyngo-laryngée*
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale Constipation* Dyspepsie* Nausées* Affection de la langue*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème* Eruption cutanée*
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie*
Affections du rein et des voies urinaires		Nycturie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Oedèmes périphériques	Asthénie Fatigue Sensation d'hyperthermie*
Examens biologiques		Augmentation des ALAT Augmentation des ASAT

Remarque : * chez 1 seul patient

Autres informations sur les composants seuls

Énalapril seul

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Rare : neutropénie, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie.

Affections du système immunitaire :

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

Rare : affection auto-immune.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : hypoglycémie (voir rubrique 4.4), anorexie.

Affections psychiatriques :

Fréquent : dépression.

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

Rare : cauchemars, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : vertiges.

Fréquent : céphalées.

Peu fréquent : paresthésies.

Affections oculaires :

Très fréquent : vision trouble.

Affection de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : vertiges, acouphènes.

Affections cardiaques :

Fréquent : infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4), arythmie, angor, tachycardie.

Peu fréquent : palpitations.

Affections vasculaires :

Fréquent : hypotension, syncope, accident vasculaire cérébral probablement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique.

Rare : syndrome de Raynaud.

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, inconfort gastrique, bouche sèche, ulcère gastro-duodéal.

Rare : stomatite, stomatite aphteuse, glossite.

Très rare : angioedème intestinal.

Affections hépatobiliaires :

Rare : insuffisance hépatique, hépatite – soit hépatite cholestatique ou nécrose hépatique, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : éruption cutanée.

Peu fréquent : hyperhidrose, prurit, urticaire, alopecie.

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

Un cortège de symptômes, pouvant inclure un ou l'ensemble des symptômes suivants a été rapporté : fièvre, sérite, vascularite, myalgie / myosite, arthralgie / arthrite, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : spasmes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : altération rénale, insuffisance rénale, protéinurie.

Rare : oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : dysfonction érectile.

Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : asthénie.

Fréquent : fatigue, douleur thoracique.

Peu fréquent : malaise.

Examens biologiques :

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

Peu fréquent : augmentation de l'urémie, diminution de la natrémie.

Rare : diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite ; augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule

Des effets indésirables se sont manifestés chez approximativement 1,8% des patients traités.

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

Affections du système immunitaire

Très rare : hypersensibilité.

Affections psychiatriques

Rare : somnolence.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : céphalées, vertiges.

Affections cardiaques

Peu fréquent : tachycardie, palpitations.

Rare : angor.

Affections vasculaires

Peu fréquent : bouffées vasomotrices.

Très rare : syncope.

Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : polyurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : œdèmes périphériques.

Rare : asthénie, fatigue.

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

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

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

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

4.9. Surdosage

Jusqu'à présent, aucun cas de surdosage avec LERCAPRESS n'a été rapporté.

Les symptômes les plus probables en cas de surdosage sont une hypotension sévère, une bradycardie, une tachycardie réflexe, choc, stupeur, troubles électrolytiques et insuffisance rénale.

Prise en charge d'un surdosage

Le traitement vise principalement l'élimination du produit et le rétablissement de conditions cardiovasculaires stables. Après une prise orale, un abondant lavage gastrique (éventuellement associé à un lavage intestinal) est indiqué.

Expériences de cas de surdosage sous énalapril

Les données disponibles sur le surdosage chez l'homme sont limitées.

Symptômes

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées à ce jour 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, vertiges, anxiété et toux. Des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées après l'ingestion de respectivement 300 mg et 440 mg d'énalapril.

Traitement

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en état de choc. 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.

Expériences de cas de surdosage sous lercanidipine

Symptômes

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

Au cours de la période de commercialisation, 3 cas de surdosage ont été rapportés (150 mg, 280 mg et 800 mg de lercanidipine ont été ingérés lors de tentative de suicide). Le premier patient a éprouvé une somnolence. Le second patient a développé un choc cardiogénique associé à une ischémie myocardique sévère et une insuffisance rénale légère. Le 3^{ème} patient a présenté des vomissements et une hypotension. Tous les patients ont guéri sans séquelle.

Traitement

Dans les cas mentionnés plus haut, le traitement a consisté respectivement en : un lavage gastrique ; des doses élevées de catécholamines, du furosémide, des digitaliques et des solutés de remplissage par voie parentérale ; du charbon activé, des laxatifs et de la dopamine par voie intra-veineuse.

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.

LERCAPRESS 20 mg/10 mg est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril 20 mg) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine 10 mg).

Dans une étude pivot 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. Il n'existe pas de donnée sur l'association énalapril 20 mg / lercanidipine 20 mg.

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.

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.

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée

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

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Les essais *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine montre une légère inhibition des deux enzymes CYP3A4 et CYP2D6 à des concentrations 160 fois et 40 fois supérieures aux pics de concentration plasmatique obtenus après l'administration d'une dose de 20 mg.

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

Élimination

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.

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

Linéarité/Non linéarité

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

Autres informations sur des populations particulières

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Association énalapril et lercanidipine

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

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

Énalapril

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

Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a aucun effet sur la fertilité et les performances reproductives chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Dans une étude au cours de laquelle des rates ont été traitées avant la période allant de l'accouplement à la gestation, une augmentation de l'incidence de la mortalité de la descendance est survenue au cours de l'allaitement. Il a été montré que ce composé traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel. Les IEC induisent globalement des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, provoquant une mortalité fœtale et des effets congénitaux, en particulier au niveau du crâne. Une fœtotoxicité, des retards de croissance intra-utérins et une persistance du canal artériel ont été notifiés. Ces anomalies du développement semblent être dues pour partie à l'action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine du fœtus, et pour partie à l'ischémie provenant de l'hypotension maternelle et à la diminution de l'irrigation sanguine fœto-placentaire avec pour conséquence une réduction de l'apport en oxygène et en nutriments au fœtus.

Lercanidipine

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

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

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

Pelliculage :

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 6000, laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium).

Boite de 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

RECORDATI IRELAND LIMITED

RAHEENS EAST

RINGASKIDDY

CO. CORK

IRLANDE

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

- 385 959-1 ou 34009 385 959 1 8 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 385 961-6 ou 34009 385 961 6 8 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 385 962-2 ou 34009 385 962 2 9 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 385 963-9 ou 34009 385 963 9 7 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 387 371-1 ou 34009 387 371 1 0 : 35 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 387 372-8 ou 34009 387 372 8 8 : 42 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 387 373-4 ou 34009 387 373 4 9 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 387 374-0 ou 34009 387 374 0 0 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 387 375-7 ou 34009 387 375 7 8 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 572 907-1 ou 34009 572 907 1 9 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)
- 572 908-8 ou 34009 572 908 8 7 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Polyamide-Aluminium-PVC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Maléate d'énalapril/chlorhydrate de lercanidipine.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Maléate d'énalapril.....	20 mg
équivalent à énalapril.....	15,29 mg
Chlorhydrate de lercanidipine.....	10 mg
équivalent à lercanidipine.....	9,44 mg

pour un comprimé pelliculé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : Lactose monohydraté.

Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boite de 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES 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.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

RECORDATI IRELAND LIMITED
RAHEENS EAST
RINGASKIDDY
CO. CORK
IRLANDE

Exploitant (siège social)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45 PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE

Fabricant

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
VIA MATTEO CIVITALI 1
20148 MILAN
ITALIE

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Maléate d'énalapril/chlorhydrate de lercanidipine.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

RECORDATI IRELAND LIMITED

Exploitant

PIERRE FABRE MEDICAMENT

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Maléate d'énalapril/chlorhydrate de lercanidipine.

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

LERCAPRESS est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux médicaments qui diminuent la pression artérielle.

Indications thérapeutiques

LERCAPRESS est utilisé pour traiter la pression artérielle élevée (hypertension) chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'énalapril 20 mg seul. LERCAPRESS n'est pas adapté pour l'initiation d'un traitement de l'hypertension.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'une des substances actives (énalapril ou lercanidipine) ou à l'un des autres composants de LERCAPRESS ;
- si vous êtes allergique à des médicaments apparentés à LERCAPRESS (ex. amlodipine, félodipine, nifédipine, captopril, fosinopril, lisinopril, ramipril) ;
- à partir du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse ;

- si vous souffrez de certaines maladies cardiaques ;
 - insuffisance cardiaque congestive non traitée,
 - obstacle à l'éjection du ventricule gauche du cœur ou rétrécissement de l'aorte (sténose aortique),
 - angine de poitrine instable (angine de poitrine au repos ou s'aggravant progressivement à l'effort),
 - accident cardiaque datant de moins d'un mois (infarctus du myocarde).
- si vous souffrez d'une maladie grave du foie ou des reins, ou si vous êtes dialysé ;
- si vous prenez des médicaments tels que
 - des antifongiques (ex. kétoconazole, itraconazole),
 - des antibiotiques macrolides (ex. érythromycine, troléandomycine),
 - des antiviraux (ex. ritonavir),
- si vous prenez en même temps de la ciclosporine ;
- si vous prenez en même temps du pamplemousse ou du jus de pamplemousse ;
- si vous avez déjà développé un angioœdème (œdème de la face, des lèvres, de la langue et/ou du larynx, des mains et des pieds), soit de type héréditaire soit après un traitement antérieur avec un IEC ;
- si vous avez une tendance héréditaire à présenter un gonflement des tissus ou si vous développez un gonflement des tissus d'origine inconnue (angioœdème héréditaire ou idiopathique).

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

Veillez informer votre médecin ou pharmacien :

- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ischémique ;
- si vous souffrez d'une insuffisance circulatoire cérébrale ;
- si vous avez des problèmes rénaux ;
- si votre taux d'enzymes hépatiques augmente ou si vous développez une jaunisse ;
- si vos globules blancs sont diminués (leucopénie, agranulocytose), entraînant une sensibilité aux infections et des symptômes généraux graves ;
- si vous souffrez de certaines maladies du tissu conjonctif avec atteinte des vaisseaux sanguins (collagénose vasculaire)
- si vous prenez en même temps de l'allopurinol (médicament contre la goutte), de la procaïnamide (un médicament utilisé pour éviter les battements cardiaques irréguliers) ou du lithium (un médicament utilisé dans certains types de dépression) ;
- si vous développez des réactions d'hypersensibilité ou un gonflement des tissus (angioœdème) pendant le traitement avec LERCAPRESS ;
- si vous souffrez de diabète ;
- si vous développez une toux sèche persistante ;
- si vous avez un risque accru d'augmentation du taux de potassium dans votre sang ;
- si la diminution de votre pression artérielle est insuffisante du fait de votre origine ethnique (spécifiquement chez les patients noirs).
- si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être.

LERCAPRESS doit être temporairement remplacé par un médicament différent, si vous avez besoin d'un traitement de désensibilisation à un venin d'insecte (ex. abeille ou guêpe). Sinon, des réactions d'hypersensibilité potentiellement fatales peuvent survenir dans ce cas.

Des réactions de même type peuvent également survenir après des piqûres d'insecte (ex. piqûres d'abeille ou de guêpe).

L'utilisation de LERCAPRESS lors d'une dialyse ou lors d'un traitement de taux lipidiques très élevés peut entraîner des réactions d'hypersensibilité graves, voire des chocs potentiellement fatals.

Si vous prenez LERCAPRESS ou si vous avez besoin d'une dialyse, veuillez en informer votre médecin afin qu'il adapte votre traitement.

Si vous devez prochainement subir une opération ou une anesthésie (y compris une anesthésie dentaire) veuillez informer votre médecin que vous prenez LERCAPRESS car une chute brutale de la pression artérielle peut survenir au cours de l'anesthésie.

Veillez informer immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des signes ou symptômes suivants :

- gonflement du visage, des membres, des lèvres, des muqueuses, de la langue et / ou du larynx ou une difficulté à respirer.
- coloration jaune de la peau et des muqueuses.
- fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques et/ou inflammation de la gorge.

Si de telles manifestations se produisent, vous devez arrêter de prendre LERCAPRESS immédiatement. Votre médecin prendra les mesures appropriées.

L'efficacité et la sécurité de LERCAPRESS n'ont pas été démontrées chez l'enfant.

L'utilisation de ce médicament nécessite un suivi médical régulier. Par conséquent, respectez la prescription d'examen biologiques de votre médecin.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Lorsque LERCAPRESS est pris en même temps que certains autres médicaments, l'effet de LERCAPRESS ou de l'autre médicament peut être plus intense ou diminué, ou certains effets secondaires peuvent survenir plus fréquemment.

L'effet antihypertenseur peut être plus intense si vous prenez l'un des médicaments suivants en même temps que LERCAPRESS :

- Ciclosporine (médicament immunosuppresseur),
- Antifongiques oraux tels que le kétoconazole et l'itraconazole,
- Antiviraux tels que le ritonavir,
- Antibiotiques macrolides tels que l'érythromycine ou la troléandomycine,
- Cimetidine, un anti-ulcéreux, à des doses quotidiennes supérieures à 800 mg,
- Diurétiques tels que l'hydrochlorothiazide, la chlorthalidone, le furosémide, le triamtèrene, l'amiloride, l'indapamide, la spironolactone ou d'autres médicaments anti-hypertenseurs,
- Certains vasodilatateurs tels que la trinitrine et les nitrates (isosorbide) ou les anesthésiques,
- Certains antidépresseurs et médicaments antipsychotiques,
- Baclofène.

L'effet anti-hypertenseur peut être diminué si vous utilisez l'un des médicaments suivants simultanément à LERCAPRESS :

- Certains anti-douleurs (ex. paracétamol, ibuprofène, naproxène, indométacine ou aspirine sauf à de faibles doses),
- Vasodilatateurs (ex. noradrénaline, isoprénaline, dopamine, salbutamol),
- Anticonvulsivants tels que la phénytoïne et la carbamazépine,
- Rifampicine (médicament utilisé dans le traitement de la tuberculose).

Si vous prenez de la digoxine (médicament qui agit sur le tonus du muscle cardiaque) veuillez demander à votre médecin à quels signes cliniques vous devriez être attentif.

Si vous prenez un diurétique épargneur potassique (spironolactone) ou des suppléments de potassium, le taux de potassium dans votre sang peut augmenter.

La prise simultanée de carbonate de lithium et de LERCAPRESS peut entraîner une intoxication au lithium.

Si vous prenez des immunosuppresseurs ou des médicaments contre la goutte, vous pouvez, dans de très rares cas, être plus sensible aux infections graves.

Si vous souffrez de diabète, la prise simultanée de LERCAPRESS et d'insuline ou d'anti-diabétiques oraux tels que les sulfonylurées et les biguanides, peut entraîner une hypoglycémie (diminution excessive du taux de sucre dans le sang) au cours du premier mois de traitement.

Veuillez informer votre médecin si vous utilisez des antihistaminiques tels que la terféndine ou l'astémizole ou des anti-arythmiques tels que l'amiodarone ou la quinidine, ou l'estramustine ou l'amifostine ou les sels d'or car certaines interactions médicamenteuses peuvent se produire avec ces médicaments.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

LERCAPRESS doit être pris au moins 15 minutes avant un repas.

L'alcool peut augmenter l'effet de LERCAPRESS. Il vous est donc recommandé de ne pas consommer d'alcool ou de limiter votre consommation d'alcool.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

LERCAPRESS n'est pas recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse et est contre-indiqué pendant le reste de la grossesse. Veuillez informer votre médecin que vous êtes enceinte ou si vous envisagez de l'être.

Allaitement

La prise de LERCAPRESS n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des étourdissements, de la faiblesse, de la fatigue ou une somnolence, une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladie métabolique rare).

3. COMMENT PRENDRE LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Votre médecin choisira la dose adaptée à votre cas. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin.

La dose habituelle est d'un comprimé une fois par jour à prendre au même moment de la journée.

Le comprimé doit être pris de préférence le matin, au moins 15 minutes avant le petit-déjeuner et être avalé avec de l'eau.

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

Si vous avez l'impression que l'effet de LERCAPRESS est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus que la dose prescrite ou en cas de surdosage, consultez votre médecin immédiatement et apportez, si possible, les comprimés et/ou l'emballage.

La prise d'une dose supérieure peut entraîner une chute trop importante de votre pression artérielle et des battements cardiaques irréguliers ou plus rapides, voire une perte de conscience.

De plus, une importante chute de la pression artérielle peut entraîner une diminution du flux sanguin vers des organes importants, une insuffisance cardiovasculaire ainsi qu'une insuffisance rénale.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

Si vous oubliez de prendre votre comprimé, prenez-le dès que possible sauf si l'heure de la prochaine prise est proche, puis continuez ensuite la prise du traitement normalement. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé :

Si vous arrêtez de prendre LERCAPRESS, votre pression artérielle peut de nouveau augmenter. Veuillez consulter votre médecin avant d'arrêter de prendre LERCAPRESS.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (fréquence entre 1 et 10%) avec LERCAPRESS 20 mg/10 mg sont la toux, les maux de tête, les œdèmes de membres inférieurs et des éruptions cutanées. L'ensemble des effets indésirables observés avec LERCAPRESS ou avec l'énalapril ou la lercanidipine, seuls est énuméré ci-dessous :

Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent : observé chez plus d'un patient sur 10 ; fréquent : observé chez moins d'un patient sur 10 ; peu fréquent : observé chez moins d'un patient sur 100 ; rare : observé chez moins d'un sur 1000 ; très rare : observé chez moins d'un patient sur 10 000.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Anémie.

Rare : Réduction du nombre de certains globules sanguins, diminution des certaines valeurs biologiques (hémoglobine et hématocrite), diminution de la fonction médullaire, gonflement des ganglions lymphatiques ou maladies auto-immunes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Taux de sucre dans le sang excessivement bas.

Affections oculaires :

Très fréquent : Vision trouble.

Affections du système nerveux

Très fréquent : Vertiges.

Fréquent : Céphalées, dépression.

Peu fréquent : Confusion, somnolence, insomnie, nervosité, sensations anormales (fourmillements).

Rare : Cauchemars, troubles du sommeil.

Système cardiovasculaire

Fréquent : Gonflement des chevilles, diminution excessive de la pression artérielle, y compris chute excessive de la pression artérielle lors du passage à la position debout, brève perte de conscience (évanouissement), crise cardiaque, accident vasculaire cérébral, douleur thoracique, sensation d'oppression dans la poitrine, rythme cardiaque anormal, fréquence cardiaque augmentée.

Peu fréquent : gonflement des chevilles, palpitations.

Rare : Refroidissement des extrémités (mains, pieds).

Affections respiratoires

Très fréquent : Toux.

Fréquent : Essoufflement.

Peu fréquent : Écoulement nasal, mal de gorge et enrrouement, respiration sifflante, asthme.

Rare : Anomalies dans le tissu pulmonaire, renflements, inflammation des poumons.

Tube digestif

Très fréquent : Nausées.

Fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, altération du goût.

Peu fréquent : Obstruction intestinale, inflammation du pancréas, vomissements, troubles digestifs, constipation, perte d'appétit, irritation gastrique, sécheresse de la bouche, ulcère gastrique.

Rare : Inflammation et ulcération de la muqueuse buccale, inflammation de la langue.

Très rare : Hypertrophie gingivale, ballonnements.

Foie et vésicule biliaire

Rare : Insuffisance hépatique, inflammation du foie, jaunisse (jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Bouffées vasomotrices, rougissement et sensation de chaleur sur la peau, éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, des mains.

Peu fréquent : Transpiration accrue, démangeaisons, urticaire, perte de cheveux.

Rare : Réactions cutanées graves.

Un ensemble de symptômes, pouvant inclure un ou plusieurs effets indésirables suivants, a été décrit : de la fièvre, une inflammation des séreuses, une inflammation des vaisseaux sanguins, une douleur ou une inflammation musculaire et articulaire et certaines modifications des valeurs biologiques, une éruption cutanée, une photosensibilisation et d'autres réactions cutanées peuvent survenir.

Reins et voies urinaires

Peu fréquent : Problèmes rénaux.

Rare : Rétention urinaire, débit urinaire augmenté.

Organes reproducteurs et seins

Peu fréquent : Impuissance.

Rare : Augmentation du volume des seins chez l'homme.

Troubles généraux

Très fréquent : Sensation de faiblesse.

Fréquent : Fatigue, rougeur du visage.

Peu fréquent : Crampes musculaires, rougeur du visage, tintement d'oreilles, malaise, fièvre.

Valeurs biologiques

Fréquent : Augmentation du taux de potassium ou de créatinine dans le sang.

Peu fréquent : Augmentation du taux d'urée, ou diminution du taux de sel dans le sang.

Rare : Valeurs biologiques augmentées (enzymes hépatiques, bilirubine sérique).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur l'emballage extérieur. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions 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.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé ?

Les substances actives sont :

Maléate d'énalapril.....	20 mg
équivalent à énalapril.....	15,29 mg
Chlorhydrate de lercanidipine	10 mg
équivalent à lercanidipine	9,44 mg

pour un comprimé pelliculé

Les autres composants sont :

Noyau : Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, povidone, bicarbonate de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol 6000, laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer jaune (E172)..

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

LERCAPRESS 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé sont des comprimés pelliculés, jaunes, ronds et biconvexes.

LERCAPRESS 20 mg/10 mg est disponible en boîtes de 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

RECORDATI IRELAND LIMITED
RAHEENS EAST
RINGASKIDDY
CO. CORK
IRLANDE

Exploitant (siège social)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45 PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE

Fabricant

RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA S.p.A.
VIA MATTEO CIVITALI 1
20148 MILAN
ITALIE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé:

Autres

Sans objet.