



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 septembre 2017

lacidipine

CALDINE 2 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 333 470 1 7)

B/90 (CIP : 34009 373 131 3 1)

CALDINE 4 mg, comprimé pelliculé sécable

B/30 (CIP : 34009 333 474 7 5)

B/90 (CIP : 34009 373 129 9 8)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	C08CA09 (inhibiteurs calciques sélectifs, dérivés de la dihydropyridine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Hypertension artérielle ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 7 novembre 1990 Rectificatifs d'AMM : 15/12/2015 et 05/01/2017 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2016 C Système cardiovasculaire C08 Inhibiteurs calciques C08C Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires C08CA Dérivés de la dihydropyridine C08CA9 lacidipine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/07/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 29/02/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de CALDINE restait important dans l'indication l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hypertension artérielle ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2008 au 31 octobre 2011). Au cours de cette période, les événements « tachycardie », « syncope », « hypotension », « dépression » ont été analysés et ajoutés à la rubrique « Effets indésirables » du RCP.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques (cf. annexe) :

- « 4.3 Contre-indication » : ajout de la sténose aortique sévère ;
- « 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi » :
 - ajout de précautions d'emploi chez les patients atteints d'angor instable ou qui développent un angor instable pendant le traitement, chez les patients ayant des antécédents récents d'IDM, chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ;
 - ajout de l'absence de preuves de l'efficacité de la lacidipine en prévention secondaire de l'IDM et dans le traitement de l'HTA maligne ;
 - ajout de l'insuffisance cardiaque pour alignement avec la notice.
- « 4.5 Interactions médicamenteuses » :
 - ajout du risque d'un effet hypotenseur additionnel avec d'autres agents reconnus pour avoir un effet hypotenseur, y compris les agents antihypertenseurs ; suppression de l'interaction avec le baclofène ;
 - ajout de nouvelles associations faisant l'objet de précaution d'emploi (inhibiteurs puissants et inducteurs du CYP3A4), de nouvelles associations à prendre en compte (doxazosine, silodosine, médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique) et ajout des autres interactions.
- « 4.6 Grossesse et allaitement » :
 - ajout d'une possible relaxation du muscle utérin au terme de la grossesse par la lacidipine ;
 - ajout d'une recommandation de l'utilisation de la lacidipine pendant la grossesse et l'allaitement que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur le risque d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né.
- « 4.8 Effets indésirables » : modification de la fréquence de certains effets indésirables.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), CALDINE a fait l'objet de 82 706 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 29/02/2012, la place de CALDINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ HAS / SFHTA. Fiche mémo : Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2016.

² SFHTA (Société Française d'Hypertension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

³ ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

⁴ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 29/02/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▮ Les spécialités CALDINE entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.
- ▮ Les inhibiteurs calciques, dont CALDINE, sont des médicaments de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CALDINE reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif des modifications de RCP (rectificatifs d'AMM du 15/12/2015 et du 05/01/2017)

Ancien RCP	RCP actuel
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de: - hypersensibilité à l'un des constituants, - altération marquée de la fonction ventriculaire gauche.	4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de: - Hypersensibilité la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, - Altération marquée de la fonction ventriculaire gauche, Sténose aortique sévère.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). D'après les données actuelles, CALDINE n'altère pas la tolérance au glucose ni le contrôle du diabète. CALDINE doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent un angor instable ou ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, datant de moins d'un mois. La lacidipine n'affecte ni la contraction ni la conduction cardiaque. Les antagonistes des canaux calciques peuvent théoriquement modifier l'activité des	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). D'après les données actuelles, CALDINE n'altère pas la tolérance au glucose ni le contrôle du diabète. Comme pour les autres antagonistes calciques de type dihydropyridine, la lacidipine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'angor instable ou qui développent un angor instable pendant le traitement et chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde. Il n'y a pas de preuve d'une efficacité de la lacidipine en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde. L'efficacité et la sécurité de la lacidipine dans le traitement de l'hypertension maligne n'ont pas été établies. CALDINE doit être prescrit avec prudence chez les patients qui présentent un angor instable ou ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, datant de moins d'un mois. La lacidipine n'affecte ni la contraction ni la conduction cardiaque. Les antagonistes des canaux calciques peuvent théoriquement modifier l'activité des

nœuds sino-auriculaire (SA) et auriculo-ventriculaire (AV). Toutefois, d'après les études, CALDINE ne modifie pas la fonction spontanée du nœud SA, ne prolonge pas la conduction du nœud AV et n'inhibe pas la contractilité myocardique. Par référence à d'autres antagonistes calciques, la prudence s'impose avec CALDINE en cas de dysfonction sinusale, d'anomalie de la conduction et chez les patients qui ont une réserve cardiaque réduite. En cas d'insuffisance hépatique, l'effet anti-hypertenseur peut être augmenté et une diminution de la posologie initiale peut être recommandée. CALDINE doit être utilisée avec précaution chez les patients porteurs d'une sténose aortique sévère.	nœuds sino-auriculaire (SA) et auriculo-ventriculaire (AV). Toutefois, d'après les études, CALDINE ne modifie pas la fonction spontanée du nœud SA, ne prolonge pas la conduction du nœud AV et n'inhibe pas la contractilité myocardique. Par référence à d'autres antagonistes calciques, la prudence s'impose avec CALDINE en cas de dysfonction sinusale, d'anomalie de la conduction et chez les patients qui ont une réserve cardiaque réduite (i.e. insuffisance cardiaque). Comme cela a été rapporté avec d'autres antagonistes des canaux calciques de la famille des dihydropyridines, la lacidipine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté. La lacidipine doit également être utilisée avec prudence chez les patients traités de façon concomitante avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT tels que les antiarythmiques de classes I et III, les antidépresseurs tricycliques, certains antipsychotiques, les antibiotiques (par exemple l'érythromycine) et certains antihistaminiques (par exemple la terfénadine). En cas d'insuffisance hépatique, l'effet anti-hypertenseur peut être augmenté et une diminution de la posologie initiale peut être recommandée. CALDINE doit être utilisée avec précaution chez les patients porteurs d'une sténose aortique sévère.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations déconseillées par mesure de prudence</u> + Dantrolène (perfusion) Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Baclofène	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'administration concomitante de lacidipine avec d'autres agents reconnus pour avoir un effet hypotenseur, y compris les agents antihypertenseurs (par exemple les diurétiques, bêta-bloquants ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion), peut avoir un effet hypotenseur additionnel. <u>Associations déconseillées par mesure de prudence</u> + Dantrolène (perfusion) Chez l'animal, des cas de fibrillations ventriculaires mortelles sont constamment observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie IV. L'association d'un antagoniste du calcium et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse. Cependant, quelques patients ont reçu l'association nifédipine et dantrolène sans inconvénient. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> + Baclofène

Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. + Rifampicine et anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine ou l'anticonvulsivant inducteur enzymatique et après son arrêt. + Itraconazole, kétoconazole Risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'antifongique et après son arrêt. <u>Associations à prendre en compte</u> + Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Doxazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué,	Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire. + Rifampicine et anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, fosphénytoïne, phénobarbital, phénytoïne, primidone) Diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium -par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par la rifampicine ou l'anticonvulsivant inducteur enzymatique et après son arrêt. + Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (boceprevir, clarithromycine, cobicistat, erythromycine, itraconazole, ketoconazole, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, telaprevir, telithromycine, tipranavir, voriconazole) Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé. Surveillance clinique et adaptation posologique pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique et après son arrêt. + Inducteurs du CYP3A4 En cas d'administration concomitante avec la lacidipine, les inducteurs du CYP3A4 peuvent interagir sur son métabolisme et son élimination. + Itraconazole, kétoconazole Risque majoré d'effets indésirables notamment d'œdèmes par diminution du métabolisme hépatique de la dihydropyridine. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la dihydropyridine pendant le traitement par l'antifongique et après son arrêt. <u>Associations à prendre en compte</u> + Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, <u>doxazosine</u>, prazosine, <u>silodosine</u>, tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré. + Antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
--	---

et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. + Antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Possible diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Amifostine Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. + Bêta-bloquants (sauf esmolol) Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. Par ailleurs, des études menées sur un nombre limité de volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction médicamenteuse avec warfarine, tolbutamide, antipyrine.	+ Doxazosine Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique sévère. + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. + Antihypertenseurs alpha-bloquants (prazosine, trimazosine, urapidil) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. + Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. + Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Possible diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes). + Amifostine Majoration du risque d'hypotension notamment orthostatique. + Bêta-bloquants (sauf esmolol) Hypotension, défaillance cardiaque chez les patients en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (addition des effets inotropes négatifs). Le bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive. Par ailleurs, des études menées sur un nombre limité de volontaires sains n'ont pas mis en évidence d'interaction médicamenteuse avec warfarine, tolbutamide, antipyrine + Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des
--	---

	antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Autres interactions Les études n'ont pas mis en évidence d'interaction médicamenteuse avec la digoxine, la warfarine, la tolbutamide, l'antipyrine. Le taux plasmatique de lacidipine peut être augmenté par l'administration simultanée de cimétidine. La lacidipine est fortement liée aux protéines plasmatiques (plus de 95%), notamment à l'albumine et à l'α-1-glycoprotéine. Comme avec d'autres dihydropyridines, la lacidipine ne doit pas être administrée avec du jus de pamplemousse car il pourrait modifier sa biodisponibilité. Dans les études cliniques menées chez des patients ayant subi une transplantation rénale et traités par la ciclosporine, la lacidipine inverse la tendance à la diminution du débit plasmatique rénal et du débit de filtration glomérulaire induite par la ciclosporine. L'utilisation concomitante de lacidipine et de corticoïdes ou de tétracosactide peut diminuer l'effet antihypertenseur.
4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les études précliniques réalisées avec la lacidipine n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Chez la femme, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la lacidipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser la lacidipine au cours de la grossesse. Allaitement La lacidipine passe dans le lait maternel. En conséquence, par mesure de précaution, il	4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Les études précliniques réalisées avec la lacidipine n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Chez la femme, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de la lacidipine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. La lacidipine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur le risque d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né. Au terme de la grossesse, la possibilité de relaxation du muscle utérin par la lacidipine doit être prise en compte (voir rubrique 5.3). Compte tenu des données disponibles, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser la lacidipine au cours de la grossesse. Allaitement La lacidipine (ou ses métabolites) passe dans le lait maternel. En conséquence, par

convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite. Fertilité Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.	mesure de précaution, il convient d'éviter, si cela est possible, l'administration de ce médicament chez la femme qui allaite. La lacidipine ne doit être utilisée pendant l'allaitement que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques de survenue d'effets indésirables chez le nouveau-né. Fertilité Des anomalies réversibles de la réaction acrosomique des spermatozoïdes pouvant entraîner une altération de la fécondation ont été rapportées chez quelques patients sous antagonistes calciques.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet de CALDINE sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En début de traitement ou lors de modification du traitement, une prudence particulière est justifiée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du fait du risque de sensations vertigineuses, hypotensions et syncopes.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude n'a été réalisée sur l'effet de CALDINE sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En début de traitement ou lors de modification du traitement, Une prudence particulière est justifiée chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines du fait du risque de sensations vertigineuses, hypotensions et syncopes.
4.8. Effets indésirables La lacidipine est généralement bien tolérée. Certains effets indésirables (céphalées, sensations vertigineuses, bouffées vasomotrices, palpitations, oedèmes) sont liés à l'action vasodilatatrice périphérique de la lacidipine. Ces effets sont généralement transitoires et disparaissent avec la poursuite du traitement à la même posologie. Les effets indésirables ainsi que leur fréquence ont été déterminés à partir des principaux essais cliniques. Les fréquences des effets indésirables enregistrés après commercialisation de la lacidipine sont inconnues, car ces effets ont été rapportés de manière spontanée sans connaissance de la taille de la population traitée. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <u>Affections psychiatriques :</u> Fréquence indéterminée : dépression <u>Affections du système nerveux :</u> Fréquents : céphalées, sensations vertigineuses Fréquence indéterminée : tremblements	4.8. Effets indésirables La lacidipine est généralement bien tolérée. Certains effets indésirables (céphalées, sensations vertigineuses, bouffées vasomotrices, palpitations, oedèmes) sont liés à l'action vasodilatatrice périphérique de la lacidipine. Ces effets sont généralement transitoires et disparaissent avec la poursuite du traitement à la même posologie. Les effets indésirables ainsi que leur fréquence ont été déterminés à partir des principaux essais cliniques. Les fréquences des effets indésirables enregistrés après commercialisation de la lacidipine sont inconnues, car ces effets ont été rapportés de manière spontanée sans connaissance de la taille de la population traitée. Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). <u>Affections psychiatriques :</u> Fréquence indéterminée Très rare : dépression <u>Affections du système nerveux :</u> Fréquents : céphalées, sensations vertigineuses Fréquence indéterminée Très rare : tremblements

Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques. <u>Affections cardiaques :</u> Fréquents : palpitations, tachycardie Peu fréquent : aggravation d'une angine de poitrine Comme avec les autres dihydropyridines, une aggravation d'une angine de poitrine a été rapportée chez un faible nombre de patients et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement. Celle-ci est plus fréquente en cas de cardiopathie ischémique sous-jacente. Ainsi, chez les coronariens, comme avec d'autres substances vaso-actives, la lacidipine peut entraîner des douleurs dans la région thoracique (éventuellement des douleurs angineuses). Elles surviennent 15 à 20 minutes après la prise médicamenteuse. Elles demeurent extrêmement rares et imposent l'arrêt du traitement. <u>Affections vasculaires :</u> Fréquents : bouffées vasomotrices Peu fréquent : hypotension éventuellement symptomatique, syncope <u>Affections gastro-intestinales :</u> Fréquents : nausées, dyspepsie, brûlures épigastriques Peu fréquents : hyperplasie gingivale, gingivite <u>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> Fréquents : éruption cutanée, prurit Fréquence indéterminée : Œdème de Quincke, urticaire <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u> Fréquent : polyurie <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquents : asthénie, oedèmes <u>Investigations :</u> Fréquente : élévation réversible des phosphatases alcalines (les élévations cliniquement significatives sont peu fréquentes). Bien qu'aucun cas d'atteinte hépatique avec la lacidipine n'ait été documenté à ce jour, des élévations d'enzymes hépatiques, ainsi que des hépatites ont été rarement rapportées	Des cas exceptionnels de syndrome extrapyramidal ont été rapportés avec certains inhibiteurs calciques. <u>Affections cardiaques :</u> Fréquents : palpitations, tachycardie Peu fréquent : aggravation d'une angine de poitrine, syncope Comme avec <u>les</u> autres dihydropyridines, une aggravation d'une angine de poitrine a été rapportée chez un faible nombre de patients et plus particulièrement au moment de l'initiation du traitement. Celle-ci est plus fréquente en cas de cardiopathie ischémique sous-jacente symptomatique. Ainsi, chez les coronariens, comme avec d'autres substances vaso-actives, la lacidipine peut entraîner des douleurs dans la région thoracique (éventuellement des douleurs angineuses). Elles surviennent 15 à 20 minutes après la prise médicamenteuse. Elles demeurent extrêmement rares et imposent l'arrêt du traitement. <u>Affections vasculaires :</u> Fréquents : bouffées vasomotrices Peu fréquent : hypotension éventuellement symptomatique, syncope <u>Affections gastro-intestinales :</u> Fréquents : nausées, dyspepsie, brûlures épigastriques Peu fréquents : hyperplasie gingivale, gingivite <u>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés :</u> Fréquents : éruption cutanée (incluant les érythèmes), prurit Fréquence indéterminée Rare : Œdème de Quincke, urticaire <u>Affections du rein et des voies urinaires :</u> Fréquent : polyurie <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</u> Fréquents : asthénie, oedèmes <u>Investigations :</u> Fréquente : élévation réversible des phosphatases alcalines (les élévations cliniquement significatives sont peu fréquentes). Bien qu'aucun cas d'atteinte hépatique avec la lacidipine n'ait été documenté à ce jour, des élévations d'enzymes hépatiques, ainsi que des hépatites ont été rarement rapportées
--	--

avec d'autres spécialités de la classe des inhibiteurs calciques.	avec d'autres spécialités de la classe des inhibiteurs calciques. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicaments. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.
4.9. Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. <u>Symptômes</u> Dans un tel cas, les symptômes attendus pourraient comprendre une vasodilatation périphérique intense et prolongée associée à une hypotension marquée et une tachycardie réactionnelle. Une bradycardie et/ou un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire seraient théoriquement possible. <u>Traitement</u> Il n'existe pas d'antidote spécifique. Des mesures générales quant à la surveillance de la fonction cardiaque ainsi que des mesures thérapeutiques devraient être instaurées telles que station allongée, surveillance des paramètres cardio-vasculaires.	4.9. Surdosage Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour. <u>Symptômes</u> Dans un tel cas, les symptômes attendus pourraient comprendre une vasodilatation périphérique intense et prolongée associée à une hypotension marquée et une tachycardie réactionnelle. Une bradycardie et/ou un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire seraient théoriquement possibles. <u>Traitement</u> Il n'existe pas d'antidote spécifique. Des mesures générales quant à la de surveillance de la fonction cardiaque ainsi que des mesures thérapeutiques devraient être instaurées telles que station allongée, surveillance des paramètres cardio-vasculaires.