ANSM - Mis à jour le : 13/10/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENALAPRIL/LERCANIDIPINE TEVA 20 mg/10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate d'énalapril..... 20 mg
Chlorhydrate de lercanidipine..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés biconvexes, ronds, de couleur jaune clair à jaunâtre.

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 ENALAPRIL/LERCANIDIPINE TEVA 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

Patients âgés

La posologie doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir « Patients présentant une insuffisance rénale »).

Patients présentant une insuffisance rénale

L'énalapril/lercanidipine 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.

Patients présentant une insuffisance hépatique

L'énalapril/lercanidipine est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec une prudence particulière chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente de l'énalapril/lercanidipine dans la population pédiatrique pour l'indication de l'hypertension.

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angiœdème lié à un traitement par un IEC.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- Au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (datant de moins d'un mois).
- Insuffisance hépatique sévère.

- Insuffisance rénale sévère (DFG 30 mL/min), y compris patients dialysés.
- Association avec :
    - les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5),
    - la ciclosporine (voir rubrique 4.5),
    - le pamplemousse ou le jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par énalapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'énalapril/lercanidipine avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhées ou vomissements) (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Le risque est plus important chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, se caractérisant par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez ces patients, le traitement doit être commencé sous contrôle médical et les patients doivent être suivis étroitement à chaque fois que la posologie d'énalapril et/ou du diurétique est ajustée. Des précautions similaires peuvent s'appliquer aux patients présentant une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

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

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

Maladie sinusale

La lercanidipine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une maladie sinusale (non porteurs d'un stimulateur cardiaque).

Dysfonction ventriculaire gauche

Même si des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, la prudence s'impose chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche.

Cardiopathie ischémique

Il a été suggéré que l'utilisation de certaines dihydropyridines à courte durée d'action pourrait être associée à un risque cardiovasculaire accru chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. Même si la lercanidipine est une molécule à longue durée d'action, il convient d'être prudent chez ces patients. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés d'infarctus du myocarde peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale

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

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

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

Hypertension réno-vasculaire

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

Transplantation rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Rarement, un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (parfois fatale) a été observé avec un traitement par les IEC.

Le mécanisme de ce syndrome n'a pas été clairement élucidé. Les patients qui développent un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques avec les IEC, doivent arrêter la prise de l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.

Dialyse péritonéale

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

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombopénie et 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 autre facteur de risque. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procaïnamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité/angiœdème

Un angiœdème avec atteinte du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IEC, dont l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient doit être surveillé étroitement afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de le laisser sortir de l'hôpital. Même dans les cas où seul un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, est observé, une observation prolongée peut être nécessaire pour ces patients car le traitement, par les antihistaminiques et les corticostéroïdes, peut ne pas être suffisant.

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

En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié peut être nécessaire par une solution d'adrénaline sous-cutanée diluée 1:1000 (0,3 mL à 0,5 mL) et/ou des mesures pour assurer la perméabilité des voies aériennes ; il doit être entrepris rapidement.

Une incidence plus élevée d'angiœdème sous traitement par IEC a été rapportée chez les populations noires.

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose d'énalapril. Le traitement par énalapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques

4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL

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

Hypoglycémie

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

Toux

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

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

Kaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Lithium

L’association du lithium et de l’énalapril est normalement déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l’association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (ARA II) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et d’altération de la fonction rénale (incluant le risque d’insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l’association d’IEC, d’ARA II ou d’aliskiren n’est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l’ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anti-convulsivants (ex : phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations plasmatiques de lercanidipine et, de ce fait, réduire l’efficacité de la lercanidipine (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

L’énalapril/lercanidipine est déconseillé au cours de la grossesse.

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

L’utilisation de lercanidipine est également déconseillée au cours de la grossesse ou chez les femmes susceptibles de devenir enceintes (voir rubrique 4.6).

Allaitement

L’utilisation de l’énalapril/lercanidipine est déconseillée pendant l’allaitement (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de cette association 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).

Sodium

ENALAPRIL/LERCANIDIPINE TEVA 20 mg/10 mg contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

L’effet antihypertenseur de l’énalapril/lercanidipine pourrait être potentialisé par d’autres antihypertenseurs 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

Médicaments augmentant le risque d’angio-œdème

L’utilisation concomitante d’IEC avec l’association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d’angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L’utilisation concomitante d’IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d’angio-œdème (voir rubrique 4.4).

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l’utilisation concomitante d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion, d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II ou d’aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d’événements indésirables tels que l’hypotension, l’hyperkaliémie et l’altération de la fonction rénale (incluant l’insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l’utilisation d’un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par énalapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l’administration d’énalapril avec d’autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l’amiloride. Par conséquent, l’association de l’énalapril avec les médicaments susmentionnés n’est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d’une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse)

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

Autres antihypertenseurs

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

Lithium

Lors de l'administration simultanée de lithium et d'IEC, une augmentation réversible des concentrations de lithium et une toxicité ont été rapportées. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les concentrations sériques de lithium et accroître sa toxicité potentielle avec les IEC. De ce fait, l'administration d'énalapril avec du lithium est déconseillée. Cependant, si cette association est nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être mise en place (voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs tricycliques/neuroleptiques/anesthésiques/narcotiques

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

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

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

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

Sels d'or

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

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques

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

Alcool

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et ?-bloquants

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

Lercanidipine

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Inhibiteurs du CYP3A4

Il est bien établi que la lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4. Par conséquent, les inhibiteurs du CYP3A4 administrés simultanément peuvent influencer le métabolisme et l'élimination de la lercanidipine. Une étude portant sur l'interaction avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, a démontré une forte augmentation de la concentration plasmatique de lercanidipine (une augmentation de 15 fois l'ASC et une augmentation de 8 fois la C_{max} de l'énantiomère actif S-lercanidipine).

La prescription simultanée de lercanidipine et d'inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine) doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

Des concentrations plasmatiques accrues tant de lercanidipine que de ciclosporine ont été observées lors d'une administration concomitante. Une étude réalisée parmi de jeunes volontaires sains a démontré que, lorsque la ciclosporine était administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, les concentrations plasmatiques de lercanidipine n'étaient pas modifiées, tandis que l'ASC de la ciclosporine augmentait de 27 %. Cependant, l'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a donné lieu à une augmentation de 3 fois des concentrations plasmatiques de lercanidipine et à une augmentation de 21 % de l'ASC de la ciclosporine.

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

Pamplemousse ou jus de pamplemousse

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

Utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs du CYP3A4

Lors de l'administration simultanée de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4 tels que des anti-épileptiques (p. ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et de rifampicine, la prudence est recommandée car l'effet antihypertenseur peut être réduit. La pression artérielle doit alors être surveillée plus fréquemment que d'habitude (voir rubrique 4.4).

Alcool

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

Précautions, y compris ajustement de la dose

Substrats du CYP3A4

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

Midazolam

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

Métoprolol

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

Digoxine

Lors de l'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine à des patients traités de manière chronique au moyen de ?-méthyldigoxine, aucun signe d'interaction pharmacocinétique n'a été relevé. Cependant, une augmentation moyenne de 33 % de la C_{max} de digoxine a été observée, tandis que l'ASC et la clairance rénale n'ont subi aucune modification significative. Les patients

traités simultanément par digoxine doivent être étroitement surveillés sur le plan clinique afin de détecter tout signe éventuel de toxicité de la digoxine.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Fluoxétine

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

Cimétidine

L'administration 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 et l'effet hypotenseur de la lercanidipine peuvent être augmentés.

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'ASC de la lercanidipine mais a entraîné une augmentation de 56 % de l'ASC de la simvastatine et une augmentation de 28 % de l'ASC de son métabolite actif, le ß-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.

Diurétiques et IEC

La lercanidipine a été administrée sans danger avec des diurétiques et des IEC.

Autres médicaments affectant la pression artérielle

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Pour l'énalapril

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

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

L'exposition aux IEC au cours des 2e et 3e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Un oligohydramnios maternel, signe probable d'une fonction rénale diminuée, a été signalé et peut entraîner des contractures des membres, des déformations crânio-faciales et une hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IEC à partir du 2e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la lercanidipine

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la lercanidipine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes (voir rubrique 5.3), mais ceux-ci ont été observés avec d'autres composés de type dihydropyridine.

La lercanidipine n'est pas recommandée au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

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

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

L'énalapril/lercanidipine ne doit pas être utilisé au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse. Son utilisation n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Pour l'énalapril

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

traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets indésirables.

Pour la lercanidipine

Il n'existe pas de données permettant d'établir si la lercanidipine/les métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. La lercanidipine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Pour l'association d'énalapril et lercanidipine

En conséquence, l'énalapril/lercanidipine ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec la lercanidipine. Les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut nuire à la fertilité. En cas d'échecs répétés des fécondations *in vitro* , et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l'origine de ces échecs doit être envisagée.

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

L'énalapril/lercanidipine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence s'impose en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et, dans de rares cas, de somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec l'énalapril/lercanidipine 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg et pour lesquels il existe un lien de causalité, sont décrits dans le tableau suivant, par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence : très fréquent (> 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	Thrombopénie
Rare :	Diminution de l'hémoglobine
Affections du système immunitaire	

Rare :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Etourdissements, céphalées
Peu fréquent :	Etourdissement postural
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Rare :	Acouphènes
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent :	Bouffées vasomotrices, hypotension
Rare :	Défaillance circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Toux
Rare :	Sécheresse de la gorge, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent :	Douleurs abdominales, constipation, nausées
Rare :	Dyspepsie, œdème des lèvres, atteinte linguale, diarrhée, sécheresse buccale, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Erythème
Rare :	Angiœdème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent :	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent :	Pollakiurie
Rare :	Nycturie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare :	Dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Asthénie, fatigue, sensation de chaleur, œdèmes périphériques

Les effets indésirables survenus chez un seul patient sont déclarés à des fréquences rares.

Autres informations sur les composants seuls

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

Enalapril seul

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobline, diminution de l'hématocrite, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.

Affections endocriniennes :

Fréquence indéterminée : syndrome de la sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIAHD).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques :

Fréquent : dépression.

Peu fréquent : confusion, nervosité, insomnie.

Rare : rêves anormaux, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux :

Très fréquent : sensations vertigineuses.

Fréquent : céphalées, syncope, altération du goût.

Peu fréquent : somnolence, paresthésies, vertiges.

Affections oculaires :

Très fréquent : vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Peu fréquent : acouphènes.

Affections cardiaques :

Fréquent : douleurs thoraciques, arythmie, angor, tachycardie.

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

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

Affections vasculaires :

Fréquent : hypotension (y compris hypotension orthostatique).

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 : infiltrations pulmonaires, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : nausées.

Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales.

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

Rare : stomatite/stomatite aphteuse, glossite.

Très rare : angiœdème intestinal.

Affections hépatobiliaires :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Peu fréquent : hyperhidrose, prurit, urticaire, alopécie.

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

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : atteinte rénale, insuffisance rénale, protéinurie.

Rare : oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : impuissance.
Rare : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : asthénie.
Fréquent : fatigue.
Peu fréquent : malaise, fièvre.

Investigations :

Fréquent : hyperkaliémie, augmentation de la créatinémie.
Peu fréquent : augmentation de l'urémie, hyponatrémie.
Rare : augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques et de la période post-commercialisation sont œdèmes périphériques, céphalées, bouffées vasomotrices, tachycardie et palpitations.

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité.

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.
Peu fréquent : étourdissements.
Rare : somnolence, syncope.

Affections cardiaques

Fréquent : tachycardie, palpitations.
Rare : angor.

Affections vasculaires

Fréquent : bouffées vasomotrices.
Peu fréquent : hypotension.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : nausées, dyspepsie, douleurs abdominales hautes.
Rare : vomissements, diarrhée.
Fréquence indéterminée : hypertrophie gingivale[1], effluent péritonéal trouble[1].

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée : transaminase sérique augmentée[1].

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.

Rare : urticaire.

Fréquence indéterminée : angio-œdème[1].

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : polyurie.

Rare : pollakiurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : œdèmes périphériques.

Peu fréquent : asthénie, fatigue.

Rare : douleur thoracique.

[1] effets indésirables provenant de notifications spontanées dans le cadre de l'expérience post-commercialisation à l'échelle mondiale

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 être observé.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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

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

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées à ce jour avec l'énalapril ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur. D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Après ingestion de 300 mg et 440 mg d'énalapril, les concentrations d'énalaprilate sont respectivement 100 et 200 fois supérieures à celles habituellement observées avec des doses thérapeutiques.

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

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et inhibiteurs calciques : énalapril et lercanidipine, code ATC : C09BB02.

ENALAPRIL/LERCANIDIPINE TEVA 20 mg/10 mg est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux composés antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire permettant le contrôle de la pression artérielle chez les patients atteints d'une hypertension essentielle.

Enalapril

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

entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

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

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

L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une diminution de leur pression artérielle en position debout et allongée, sans augmentation significative de leur fréquence cardiaque.

Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, un contrôle optimal de la pression artérielle n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement. Une interruption brutale du traitement par énalapril n'est pas associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

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

Des études hémodynamiques menées 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 débit de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant de faibles débits de filtration glomérulaire avant traitement, ces débits 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.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

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

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

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

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

Lercanidipine

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

Puisque la vasodilatation est induite très progressivement par la lercanidipine, une hypotension aiguë avec tachycardie réflexe n'a été observée que dans de rares cas chez les patients hypertendus.

Comme avec d'autres 1,4-dihydropyridines asymétriques, l'effet antihypertenseur de la lercanidipine résulte principalement de son énantiomère S.

Association énalapril/lercanidipine

L'association de ces substances a un effet antihypertenseur additif, diminuant la pression artérielle à un degré plus élevé que chaque composant seul.

- Association énalapril/lercanidipine 10 mg/10 mg

Dans une étude pivot de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, réalisée chez 342 patients non répondeurs à la lercanidipine 10 mg (définis par une pression artérielle diastolique en position assise comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique en position assise comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique en position assise a été supérieure de 5,4 mmHg avec l'association énalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg par rapport au groupe sous lercanidipine 10 mg seule, après 12 semaines de traitement en double aveugle (-7,7 mmHg *versus* -2,3 mmHg, *p* 0,001) ; la réduction de la pression artérielle diastolique en position assise a été supérieure de 2,8 mmHg pour le groupe sous association fixe (-7,1 mmHg *versus* -4,3 mmHg, *p* 0,001) comparé au groupe sous monothérapie. Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie : 41 % *versus* 24 % (*p* 0,001) pour la pression artérielle systolique en position assise et 35 % *versus* 24 % (*p* = 0,032) pour la pression artérielle diastolique en position assise. Un pourcentage supérieur significatif de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle systolique en position assise (39 % *versus* 22 %, *p* 0,001) et de la pression artérielle diastolique en position assise (29 % *versus* 19 %, *p* = 0,023) par rapport aux patients sous monothérapie. Pendant la phase de suivi à long terme de cette étude, réalisée en ouvert, une titration avec l'association fixe énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg était possible si la pression artérielle restait supérieure à 140/90 mmHg ; 133 patients sur 221 ont eu cette titration et la pression artérielle diastolique en position assise a

été normalisée pour un tiers des cas.

- Association énalapril/lercanidipine 20 mg/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 en position assise comprise entre 95 et 114 mmHg et une pression artérielle systolique en position assise comprise entre 140 et 189 mmHg), la réduction de la pression artérielle systolique en position assise a été de -9,8 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 en position assise 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 % *versus* 43 % (*p* = 0,076) pour la pression artérielle diastolique en position assise et 41 % *versus* 33 % (*p* = 0,116) pour la pression artérielle systolique en position assise. Un pourcentage supérieur, mais non significatif, de patients sous association fixe a présenté une normalisation de la pression artérielle diastolique en position assise (48 % *versus* 37 %, *p* = 0,055) et de la pression artérielle systolique en position assise (33 % *versus* 28 %, *p* = 0,325) par rapport aux patients sous monothérapie.

- Association énalapril/lercanidipine 20 mg/20 mg

Dans une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, *versus* placebo et comparateur actif, avec un plan factoriel, menée sur 1 039 patients atteints d'hypertension artérielle modérée (définie par une pression artérielle diastolique (PAD) en position assise entre 100 et 109 mmHg et confirmée par une PAD ? 85 mmHg au domicile, et une pression artérielle systolique (PAS) en position assise 180 mmHg en consultation), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont eu une diminution significative des pressions artérielles diastolique et systolique en position assise comparée au placebo (*p* 0,001) en consultation et à domicile. En consultation, des différences cliniquement significatives ont été observées dans la variation de la PAD minimale en position assise au cabinet médical par rapport à l'inclusion avec l'association 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, n = 113) comparativement à l'énalapril 20 mg seul (-11,3 mmHg, *p* = 0,004, n = 113) ou à la lercanidipine 20 mg seule (-13,0 mmHg, *p* = 0,092, n = 113).

De même, en consultation, des différences cliniquement significatives ont été observées dans la variation de la PAS minimale en position assise au cabinet médical par rapport à l'inclusion entre l'association 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) et la lercanidipine 20 mg (-13,0 mmHg, *p* = 0,002) ou l'énalapril 20 mg seul (-15,3 mmHg, *p* = 0,055). Des différences cliniquement significatives ont aussi été observées pour les pressions artérielles diastolique et systolique à domicile. Le taux de patients répondeurs a été significativement supérieur avec l'association par rapport au placebo (*p* 0,001) et aux 2 monothérapies (*p* 0,01) pour la PAD en position assise (75 %) et la PAS en position assise (71 %). La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association 20 mg/20 mg (42 %) que par le placebo (22 %).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Pharmacocinétique de l'énalapril

Absorption

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

Distribution

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

Dans la fourchette de concentrations relatives aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l’énalaprilate chez l’Homme ne dépasse pas 60 %.

Biotransformation

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

Elimination

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 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’ASC 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’ASC a été augmentée d’environ 8 fois. La demi-vie effective de l’énalaprilate après administration de doses multiples de maléate d’énalapril est prolongée à ce degré d’insuffisance rénale et le délai pour atteindre l’état d’équilibre est retardé (voir rubrique 4.2).

L’énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à une clairance de 62 mL/min.

Allaitement

Après administration d’une dose unique de 20 mg d’énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 microgramme/L (0,54 microgramme/L à 5,9 microgrammes/L), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 microgramme/L (1,2 microgramme/L à 2,3 microgrammes/L) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir des données observées dans le lait, on estime qu’un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au

poids.

Une femme qui avait reçu par voie orale 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 microgrammes/L, 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate dans le lait de 0,75 microgramme/L, 9 heures environ après la prise. La concentration totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures était respectivement de 1,44 microgramme/L et de 0,63 microgramme/L.La concentration d'énalaprilate n'était plus détectable dans le lait (0,2 microgramme/L) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Pharmacocinétique de la lercanidipine

Absorption

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

Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétique similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'ASC 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.

Elimination

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/lercanidipine

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

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

Enalapril

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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 démontré 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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les 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 :

Cellulose microcristalline, bicarbonate de sodium, amidon prégélatinisé, carboxyméthylamidon sodique (type A), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol 6000, talc, dioxyde de titane (E171), 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 à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (polyamide-aluminium-PVC/aluminium)

Boîtes de 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 301 075 2 2 : 14 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 301 075 3 9 : 28 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 301 075 4 6 : 30 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 301 075 5 3 : 50 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 301 075 6 0 : 56 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 301 075 7 7 : 90 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 381 3 9 : 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I