

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de maléate d'énalapril (équivalent à 7,64 mg d'énalapril) et 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine (équivalent à 9,44 mg de lercanidipine).

Excipient à effet notoire: lactose monohydrate

Un comprimé pelliculé contient 317 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés sont blancs, ronds, biconvexes légèrement avec des bords biseautés, avec un diamètre de comprimé de 10 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients insuffisamment contrôlés par l'administration de lercanidipine 10 mg seule.

L'association fixe Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par la lercanidipine 10 mg seule, la posologie de lercanidipine peut être augmentée jusqu'à 20 mg en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par Enalapril/Lercanidipine Krka 10 mg/10 mg.

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

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

Populations particulières

Âgés

La dose doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir rubriques 4.4 «Utilisation en cas d'Insuffisance rénale»).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Insuffisance rénale

Enalapril/Lercanidipine Krka 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 prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine: 30-60 ml / min).

Insuffisance hépatique

Enalapril/Lercanidipine Krka est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

Ne prenez pas Enalapril/Lercanidipine Krka en cas de:

- Hypersensibilité aux substances actives (enalapril ou lercanidipine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines;
- Antécédents d'angioedème lié à un traitement antérieur par un IEC;
- Angioedème héréditaire ou idiopathique;
- Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6);
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique;
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée;
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois):
- Insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min), patients dialysés;
- Insuffisance hépatique sévère;
- Association avec:
 - les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5),
 - la ciclosporine (voir rubrique 4.5),
 - pamplemousse ou de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5),
- L'utilisation concomitante de Enalapril/Lercanidipine Krka avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, de

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

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

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

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

Il existe des preuves que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du RAAS par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si la thérapie par double blocage est considérée comme absolument nécessaire, celle-ci ne doit se faire que sous surveillance spécialisée et être soumise à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Maladie sinusale

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

Dysfonction ventriculaire gauche

Bien que des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, la prudence s'impose également chez les patients atteints de troubles du ventricule gauche.

Cardiopathie ischémique

Il a été suggéré que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Même si la lercanidipine est une molécule à longue durée d'action, la prudence est recommandée chez ces patients.

Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent entraîner des douleurs précordiales ou un angor. Dans de très rares cas, des patients ayant une angine de poitrine préexistante peuvent subir une augmentation de la fréquence, de la durée ou de la gravité des crises angineuses. Des cas isolés

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

d'infarctus du myocarde peuvent être observés (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale de ces patients.

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et a été principalement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est reconnue rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale associée au traitement par l'énalapril est habituellement réversible.

Certains patients hypertendus, sans insuffisance rénale préexistante apparente ont développé une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine lorsque l'énalapril a été administré simultanément avec un diurétique. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de l'énalapril et / ou d'arrêter le diurétique. Cette situation devrait augmenter la possibilité d'une sténose sous-jacente de l'artère rénale (voir rubrique 4.4, Hypertension rénovasculaire).

Hypertension artérielle rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque les patients atteints de sténose de l'artère rénale bilatérale ou de sténose de l'artère à un seul rein fonctionnel sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. La perte de la fonction rénale peut se produire avec seulement des changements légers dans la créatinine de sérum. Chez ces patients, la thérapie doit être initiée sous étroite surveillance médicale avec de faibles doses, un titrage prudent et une surveillance 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 Enalapril/Lercanidipine Krka est déconseillé.

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.

Insuffisance hépatique

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

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

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie d'agranulocytose, de thrombocytopénie ou d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IEC. La neutropénie survient rarement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun facteur de risque particulier. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant un collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procainamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 à leur médecin.

Hypersensibilité/angioedème

Des œdèmes angioneurotiques du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et / ou du larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril. Cela peut se produire à tout moment pendant le traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être interrompu rapidement et une surveillance appropriée doit être instituée pour assurer le règlement complet des symptômes avant de congédier le patient. Même dans les cas où le gonflement de la langue seule est impliqué, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée, car le traitement, avec antihistamines et corticostéroïdes peut ne pas être suffisante.

Très rarement, des décès ont été rapportés en raison angio-oedème associé à un œdème du larynx ou à un œdème de la langue. Les patients atteints de la langue, la glotte ou le larynx sont susceptibles d'expérience d'obstruction des voies aériennes, en particulier ceux qui ont une histoire de la chirurgie des voies aériennes. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, une thérapie appropriée, qui peut comprendre une solution d'épinefrine sous-cutanée 1: 1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et / rapidement.

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

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Enalapril/Lercanidipine Krka. Le traitement par Enalapril/Lercanidipine Krka 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-oedème (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 désensibilisation aux venins d'insectes

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une 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 effectuée au cours du premier mois de traitement par un IEC chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline (voir rubrique

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.5).

Toux

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

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

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. Les facteurs de risque de développement de l'hyperkaliémie sont les suivants: insuffisance rénale, aggravation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), diabète sucré, événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et utilisation concomitante de diurétiques épargnants de potassium, (Par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtèrene ou l'amiloride), des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium; Ou les patients prenant d'autres médicaments associés à une augmentation du potassium sérique, (par exemple l'héparine du triméthoprime ou co-trimoxazole également connu sous le nom de triméthoprim / sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques épargnant le potassium ou de substituts du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut entraîner une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. 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. Si l'utilisation concomitante d'énalapril et de l'un des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, elle doit être utilisée avec précaution et avec une surveillance fréquente du potassium sérique (voir rubrique 4.5).

Lithium

La combinaison de lithium et d'énalapril n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (ex: phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations sériques de lercanidipine et ainsi, l'effet hypotenseur peut être diminué (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients 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

Enalapril/Lercanidipine Krka n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Un traitement par IEC, comme énalapril ne doit pas être instauré durant une grossesse. A l'exception d'une circonstance où la poursuite d'un traitement par IEC serait considérée comme cruciale, les patientes envisageant une grossesse doivent se voir prescrire d'autres traitements antihypertenseurs bénéficiant d'un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Au diagnostic d'une

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

grossesse, un traitement par IEC doit être immédiatement interrompu et, si le cas le demande, un autre traitement doit être instauré (voir les rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation de la lercanidipine n'est pas non plus recommandée pendant la grossesse ou chez les femmes qui envisagent de devenir enceintes (voir rubrique 4.6).

Allaitement

Enalapril/Lercanidipine Krka est déconseillé pendant l'allaitement (voir section 4.6).

Usage pédiatrique

En l'absence de données, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants et adolescent de moins de 18 ans.

Alcool

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

Lactose

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

Sodium

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

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

L'effet antihypertenseur de Enalapril/Lercanidipine Krka pourrait être potentialisé par d'autres antihypertenseurs tels que les diurétiques, les bêtabloquants, 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

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Les données d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et Une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent actif au RAAS (voir les sections 4.3, 4.4 et 5.1).

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

Les inhibiteurs de l'ECA atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Enalapril/Lercanidipine Krka. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène 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'Enalapril/Lercanidipine Krka avec

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 d'Enalapril/Lercanidipine Krka 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.

Lithium

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

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner un effet hypoglycémiant plus important, voire un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale.

Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse

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

Autres agents antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la pression artérielle.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)

Médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'angiotensine II ou des IEC peut être atténué par les AINS, y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2.

La co-administration des AINS (y compris les inhibiteurs COX-2) et des inhibiteurs de l'angiotensine II ou des IEC ont un effet cumulatif sur l'augmentation des concentrations sériques de potassium, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée (comme les patients âgés ou les patients qui présentent une hypovolémie, y compris ceux sur la thérapie diurétique). Par conséquent, la combinaison doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faudrait envisager de contrôler la fonction rénale au début du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

Alcool

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

Antidépresseurs tricycliques / neuroleptiques / anesthésiques / narcotiques

L'administration concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques,

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

de neuroleptiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et bêta-bloquants

Enalapril peut être administré sans problèmes concomitamment avec l'acide acétylsalicylique (aux doses appropriées pour la prophylaxie cardiovasculaire), les thrombolytiques et les bêta-bloquants.

Sacubitril/Valsartan

L'utilisation concomitante des IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée car cela augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, everolimus, temsirolimus)

L'administration concomitante des IEC et d'inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus, temsirolimus, par exemple) peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Vildagliptine

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'IEC et de vildagliptine peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Racecadotril

Les IEC (par exemple, le périmopril) sont connus pour provoquer un angio-œdème. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'IEC et de racecadotril peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

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.

Co-trimoxazole (triméthoprim / sulfaméthoxazole)

Les patients recevant du co-trimoxazole concomitant (triméthoprim / sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

Sels d'or

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

Lercanidipine

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Inhibiteurs du CYP3A4

Il est bien établi que la lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 peut interagir avec le métabolisme et l'excrétion de la lercanidipine.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un facteur 15 de l'aire sous la courbe (AUC) et une augmentation d'un facteur 8 de la Cmax de l'énantiomère S-lercanidipine). La prescription simultanée de lercanidipine et d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, par exemple) doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

La ciclosporine et la lercanidipine devrait être évité administrées simultanément (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Une étude sur des volontaires jeunes et sains a montré que les concentrations plasmatiques de lercanidipine restent inchangées lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, alors que l'AUC de la ciclosporine augmente de 27%. L'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine par d'un facteur 3 et à une augmentation de 21% de l'AUC de la ciclosporine.

Pamplemousse ou jus de pamplemousse

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

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

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

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

Inducteurs du CYP3A4

En cas d'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (ex phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et la rifampicine, une attention particulière est requise car l'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être diminué. La pression artérielle doit donc être contrôlée plus fréquemment.

Précautions, y compris ajustement de la dose

Substrats du CYP3A4

Une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la terféndine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III (ex: amiodarone, quinidine).

Digoxine

L'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine chez des patients sous traitement chronique par la β -méthyl digoxine n'a mis en évidence aucun signe d'interaction pharmacocinétique. Lors d'un traitement par digoxine chez des volontaires sains après administration de 20 mg de lercanidipine, une augmentation moyenne de 33% de la Cmax de la digoxine a été mise en évidence, alors que ni l'AUC ni la clairance rénale n'ont été significativement modifiées. Les signes cliniques d'une intoxication à la digoxine doivent être étroitement surveillés chez les patients sous traitement concomitant par digoxine.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Midazolam

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

Métoprolol

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Cimétidine

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

Fluoxétine

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

Simvastatine

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

Warfarine

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

Les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques

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

Autres médicaments affectant la pression artérielle

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Enalapril

La prise d'IEC n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir section 4.4). La prise d'IEC est contre-indiquée au cours des second et troisième trimestres de la grossesse (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition à des IEC au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; on ne peut cependant exclure une légère augmentation du risque. A l'exception d'une circonstance où la poursuite d'un traitement par IEC serait considérée comme cruciale, les patientes envisageant une grossesse doivent se voir prescrire d'autres traitements antihypertenseurs bénéficiant d'un profit de sécurité établi pour une utilisation pendant une grossesse. Au diagnostic d'une grossesse, un traitement par IEC doit être immédiatement interrompu et, si le cas le demande, un autre traitement doit être instauré.

Il est avéré qu'une exposition à un traitement par IEC durant le second et le troisième trimestre induit, chez l'homme, une foetotoxicité (baisse de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir la 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.

Les nourrissons dont les Mères ont pris des IEC doivent faire l'objet d'une observation étroite en termes d'hypotension (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Lercanidipine

Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Les études chez l'animal effectuées sur la lercanidipine 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 dihydropyridines.

L'utilisation de la lercanidipine n'est pas recommandée pendant la grossesse, et pas non plus chez les femmes susceptibles d'être enceintes, sauf si une contraception efficace est utilisée (voir rubrique 4.4).

Enalapril et lercanidipine

Il n'existe pas de données ou des données limitées concernant l'utilisation de maléate d'énalapril/chlorhydrate de lercanidipine chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être utilisé dans le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. L'utilisation d'Enalapril/Lercanidipine Krka n'est pas recommandée dans le premier trimestre de la grossesse chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Enalapril

Des données de pharmacocinétique limitées démontrent la présence de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir la rubrique 5.2). Bien que ces concentrations semblent être cliniquement non pertinentes, la prise d'Enalapril/Lercanidipine Krka en cas d'allaitement n'est pas recommandée pour des nourrissons prématurés et au cours des quelques premières semaines suivant l'accouchement, en

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et en raison d'une expérience clinique insuffisante. Dans le cas d'un nourrisson plus âgé, la prise d'Enalapril/Lercanidipine Krka par une mère allaitante peut être envisagée si ce traitement est nécessaire pour la mère et si l'enfant fait l'objet d'une surveillance en termes d'effets indésirables.

Lercanidipine

L'excrétion de la lercanidipine/les métabolites dans le lait maternel est inconnue. Un risque dans les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. lercanidipine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Enalapril et lercanidipine

En conséquence, Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec le lercanidipine. Dans quelques cas de fécondation in vitro, les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut altérer la fonction spermatique.

En cas d'échecs répétés de la fécondation in vitro, et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l'origine de ces échecs doit être envisagée.

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

Enalapril/Lercanidipine Krka a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et dans de rares cas, de somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de énalapril et lercanidipine a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme. Au total, 1141 patients ont reçu énalapril et lercanidipine. Les effets indésirables observés avec la thérapie de combinaison ont été similaires à ceux déjà observés avec l'un ou l'autre des constituants pris seuls. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec énalapril et lercanidipine ont été la toux (4,03%), les vertiges (1,67%) et les céphalées (1,67%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec énalapril et lercanidipine et pour lesquels un lien de causalité raisonnable existe sont listés par classes d'organe MedDRA et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10.000$), non connus (impossibles à estimer d'après les données disponibles).

Fréquence	fréquent	peu fréquent	rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$)
Classement par système-organe	($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Thrombocytopénie	Diminution de l'hémoglobine
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la</i>		Hyperkaliémie	

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Affections psychiatriques</i>		Anxiété	
<i>Affections du système nerveux</i>	Vertiges, céphalées	Vertiges orthostatiques	
<i>Affection de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertiges	Acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>		Palpitations tachycardie	
<i>Affections vasculaires</i>		Bouffées vasomotrices,	Arrêt circulatoire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Toux	//oropharyngée	Gorge sèche, douleur
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Douleur abdominale, constipation, nausée	Dyspepsie, œdème des lèvres, affection de la langue, diarrhée, la bouche sèche, gingivite
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Augmentation d'ALT,	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Érythème	Angioedème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée,
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Arthralgie	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Pollakiurie	Nocturia, polyuria
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Dysfonction érectile
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Asthénie, fatigue, sensation d'hyperthermie,	

Des effets indésirables survenant chez un seul patient sont déclarés sous la fréquence rare.

Autres informations sur les composants seuls

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels (énalapril ou lercanidipine) peuvent également être un effet potentiel indésirable avec énalapril/lercanidipine, même s'ils ne sont pas observés dans les essais cliniques ou au cours de la période post-commercialisation.

Énalapril seul

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont:

Affections hématologiques et du système lymphatique:

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

Rare: neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, affections auto-immunes.

Troubles endocriniens:

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Non connu: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Peu fréquents: hypoglycémie (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques:

Fréquent: dépression

Peu fréquent: état confusionnel, insomnie, nervosité

Rare: cauchemars, troubles du sommeil.

Troubles du système nerveux:

Très fréquent: étourdissements

Fréquent: maux de tête, syncope, dysgueusie

Peu fréquent: somnolence, paresthésies, vertige

Affections oculaires:

Très fréquent: vision trouble

Affections de l'oreille et du labyrinthe:

Peu fréquent : acouphènes

Affections cardiaques:

Fréquent: douleurs thoraciques, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie

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

* Taux d'incidence étaient comparables à ceux dans les groupes d'essais cliniques placebo et contrôle actif.

Affections vasculaires :

Fréquent: hypotension (y compris hypotension orthostatique)

Peu fréquent: rougir, hypotension orthostatique

Rare: syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Très fréquent: toux

Fréquent: dyspnée

Peu fréquent: rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée et dysphonie, bronchospasme / asthme

Rare: infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique / pneumonie à éosinophiles

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: nausées

Fréquent: diarrhées, douleurs abdominales, dysgueusie

Peu fréquent: iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, inconfort gastrique, bouche sèche, ulcère gastroduodéal

Rare: stomatite, stomatite aphteuse, glossite

Très rare: angioedème intestinal

Affections hépatobiliaires:

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Peu fréquent: hyperhidrose, prurit, urticaire, alopecie

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

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

Affections musculo-squelettiques et systemiques:

Peu Fréquent: spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: altération rénale, insuffisance rénale, protéinurie

Rare: oligurie

Affections des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: impotent

Rare: gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent: asthénie

Fréquent: fatigue

Peu fréquent: malaise, fièvre

Lercanidipine seule

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques et dans l'expérience 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: vertiges

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, diarrhées, douleurs abdominales haute

Rare: vomissements, diarrhées

Inconnu: hypertrophie gingivale¹, effluent péritonéal trouble¹

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections hépatobiliaires:

Inconnu: augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques¹

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit

Rare: urticaire

Inconnu: angio-œdème¹

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: douleurs dans la poitrine

¹les effets indésirables rapportés spontanés dans l'expérience post-commercialisation.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Dans l'expérience post-commercialisation, certains cas de surdosage intentionnels pour lesquels l'hospitalisation est requise ont été rapportés avec l'administration d'énalapril/lercanidipine, chacun à des doses de 100 jusqu'à 1000 mg. Les symptômes rapportés (pression artérielle systolique diminuée, bradycardie, agitation, somnolence et mal sur le côté) peuvent être dus à l'administration concomitante de hautes doses d'autres médicaments (p. ex. bêta-bloquants).

Symptômes de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage rapportées avec énalapril à ce jour ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter: choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux. Des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées après l'ingestion de respectivement 300 mg et 440 mg d'énalapril.

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

Traitement de cas de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:

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

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.

Compte tenu de l'effet pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients ayant subi un surdosage doit être 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: Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique: énalapril et lercanidipine.

Code ATC: C09BB02

Enalapril/Lercanidipine Krka est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux composants antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire pour contrôler la pression artérielle chez les patients ayant 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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

Des études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution de la résistance artérielle périphérique et une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Suite à l'administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux faibles de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont généralement augmenté.

Des études cliniques à court terme chez des patients diabétiques et non diabétiques ayant une affection rénale, ont mis en évidence des diminutions de l'albuminurie et de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale après l'administration d'énalapril.

Deux grands essais contrôlés randomisés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ont examiné l'utilisation de la combinaison d'un inhibiteur de l'ECA avec une angiotensine II.

ONTARGET a été une étude menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ou de diabète de type 2 accompagné de signes de lésions d'organes finaux. VA NEPHRON-D a été une étude chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats rénaux et / ou cardiovasculaires et la mortalité, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, de lésions rénales aiguës et / ou d'hypotension par rapport à la monothérapie a été observé. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs de l'ECA et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (essai d'Aliskiren dans le diabète de type 2 utilisant des paramètres cardiovasculaires et des maladies rénales) était une étude conçue pour tester l'avantage d'ajouter de l'aliskiren à une thérapie standard d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints de diabète sucré type 2 et chronique. Une maladie rénale, une maladie cardiovasculaire ou les deux. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru de résultats défavorables. La mortalité cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient numériquement plus fréquents dans le groupe de l'aliskiren que dans le groupe placebo et les effets indésirables et les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés 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. 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.

Enalapril/lercanidipine

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

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 PAD (pression artérielle diastolique) en position assise 95-114 mmHg et une PAS (pression artérielle systolique) 140-189 mmHg), la réduction de la PAS en position assise a été de 5,4 mmHg plus élevée avec l'association énalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg qu'avec la 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 a été de 2,8 mmHg plus élevée avec l'association fixe par rapport au groupe sous monothérapie (-7,1 mmHg versus -4,3 mmHg, $p < 0,001$).

Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association par rapport au groupe sous monothérapie: 41% versus 24% ($p < 0,001$) pour la PAS en position assise et 35% versus 24% ($p = 0,032$) pour la PAD en position assise. Un pourcentage significativement supérieur de patients avec l'association fixe montraient une normalisation de la PAS en position assise (39% versus 22%, $p < 0,001$) et de la PAD en position assise (29% versus 19%, $p = 0,023$) par rapport au groupe sous monothérapie. Dans les phases ouvertes de suivi à long terme de cette étude, un titrage de l'association énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg était toléré si la pression artérielle restait $> 140/90$ mmHg: un titrage est survenu chez 133/221 patients et la PAD en position assise a été normalisée après titrage dans 1/3 de ces cas.

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 PAD en position assise 95-114 mmHg et une pression artérielle systolique 140-189 mmHg), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg ont atteint une réduction significativement plus importante de la

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pression artérielle systolique PAS en position assise par rapport au groupe sous monothérapie (-9,8 contre -6,7 mmHg, $p = 0,013$) et de la PAD en position assise (-9,2 contre -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Le taux de répondeurs n'a pas été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie (53% contre 43%, $p=0,076$ pour la pression artérielle diastolique PAD en position assise et 41% contre 33% ($p = 0,116$) pour la pression artérielle systolique PAS en position assise) et un pourcentage non significativement supérieur de patients avec l'association fixe a montré une normalisation de la PAD en position assise (48% versus 37%, $p = 0,055$) et de la PAS en position assise 33% versus 28%, $p = 0,325$) par rapport au groupe sous monothérapie.

Dans une étude placebo contrôlée, randomisée en double aveugle avec un plan factoriel réalisé chez 1039 patients avec hypertension modérée (définie comme une pression PAD en position assise au cabinet médical 100-109 mmHg, une PAS en position assise < 180 mmHg et une PAD à la maison \geq 85 mmHg), les patients qui ont reçu l'énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont montré des réductions significativement supérieures de la PAD en position assise au cabinet médical et à la maison et de la PAS en position assise, par rapport au placebo ($p < 0,001$). Des différences cliniquement significatives dans le changement de base depuis la baseline de la PAD en position assise au cabinet médical ont été observées entre la thérapie en association 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) par rapport à l'énalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) ou lercanidipine 20 mg seule (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). De même, des différences cliniquement significatives ont été observées dans les changements depuis la baseline de la PAS en position assise au cabinet médical entre la thérapie en association 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) par rapport à lercanidipine 20 mg (-13,0 mmHg, $p = 0,002$) ou énalapril 20 mg seul (-15,3 mmHg, $p = 0,055$). Des différences cliniquement significatives ont également été observées dans la PAS et la PAD à la maison. Une augmentation significative dans le taux de répondeurs pour la PAD en position assise (75%) et la PAS en position assise (71%) a été observée avec l'association de 20 mg/20 mg sur placebo ($p < 0,001$) et les deux monothérapies ($p < 0,01$). La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités avec l'association de 20 mg/20 mg (42%) par rapport au groupe sous placebo (22%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Pharmacocinétique de l'énalapril

Absorption

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

Distribution

Après absorption par voie orale, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate sont atteints environ 3 à 4 heures après la prise d'un comprimé d'énalapril par voie orale. La demi-vie effective pour l'accumulation d'énalaprilate après de multiples doses d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après quatre jours de traitement.

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 de l'énalapril sous forme inchangée (environ 20%).

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2).

L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à un taux de clairance de 62 ml/min.

Allaitement

Après une dose orale unique de 20 mg chez cinq femmes post-partum, le pic moyen de concentration d'énalapril dans le lait a été de 1,7 μ g/l (fourchette de 0,54 à 5,9 μ g/l), 4 à 6 heures après la dose. Le pic moyen de concentration d'énalaprilate a été de 1,7 μ g/l (fourchette de 1,2 à 2,3 μ g/l); les pics se sont produits à divers moments au cours de la période de 24 heures. En utilisant les données de pics de concentration dans le lait, la dose maximale estimée absorbée par un nourrisson exclusivement alimenté au lait maternel serait d'environ 0,16 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids. Une femme qui avait pris une dose orale de 10 mg d'énalapril par jour pendant 11 mois a montré des pics de concentration d'énalapril dans le lait de 2 μ g/l 4 heures après une dose, et des pics de concentration d'énalaprilate de 0,75 μ g/l environ 9 heures après la dose. La quantité totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures a été respectivement de 1,44 μ g et 0,63 μ g/litre de lait. Les concentrations d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables ($<$ 0,2 μ g/l) 4 heures après une dose unique d'énalapril de 5 mg chez une mère et de 10 mg chez deux mères; les concentrations d'énalapril n'ont pas été déterminées.

Pharmacocinétique de la lercanidipine

Absorption

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

Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétiques similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'AUC sont, en moyenne, 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère S. La demi-vie d'élimination des deux énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion des deux énantiomères n'a été observée *in vivo*.

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

Élimination

L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.

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

Linéarité/Non linéarité

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

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

Énalapril

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

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

Lercanidipine

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

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

Le traitement par la lercanidipine n'a eu aucun effet sur la fertilité ou les 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 métaboliques 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 de la tablette
povidone K30

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

acide maléique
glycolate d'amidon sodique de type A
lactose monohydraté
stéaryl fumarate de sodium

Revêtement de film
hypromellose
dioxyde de titane (E171)
talc
macrogol 6000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/alu/PVC-alu): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés dans des boîtes.
Plaquettes thermoformées (OPA/alu/PVC-alu), calendar packs: 14, 28, 56 ou 98 comprimés pelliculés dans des boîtes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE504071

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

Date de première autorisation: 03/01/2017
Date de dernier renouvellement: 23/10/2019

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2022

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de maléate d'énalapril (équivalent à 15,29 mg d'énalapril) et 10 mg de chlorhydrate de lercanidipine (équivalent à 9,44 mg de lercanidipine).

Excipient à effet notoire: lactose monohydrate

Un comprimé pelliculé contient 307 mg de lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés sont jaunes, ronds, biconvexes légèrement avec des bords biseautés, diamètre de la tablette: 10 mm.

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 seule.

L'association fixe Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par la enalapril 20 mg seule, la posologie de lercanidipine peut être augmentée jusqu'à 20 mg en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par Enalapril/Lercanidipine Krka 20 mg/10 mg.

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

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

Populations particulières

Âgés

La dose doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir rubriques 4.4 «Utilisation en cas d'Insuffisance rénale»).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Insuffisance rénale

Enalapril/Lercanidipine Krka 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 prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine: 30-60 ml/min).

Insuffisance hépatique

Enalapril/Lercanidipine Krka est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère. Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

Ne prenez pas Enalapril/Lercanidipine Krka en cas de:

- Hypersensibilité aux substances actives (enalapril ou lercanidipine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux inhibiteurs calciques de type dihydropyridines;
- Au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6);
- Obstacle à l'éjection du ventricule gauche, y compris sténose aortique;
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée;
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois);
- Insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min), patients dialysés;
- Insuffisance hépatique sévère;
- Association avec:
 - les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5),
 - la ciclosporine (voir rubrique 4.5),
 - pamplemousse ou de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5),
- L'utilisation concomitante de Enalapril/Lercanidipine Krka avec des produits contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir chez les patients hypertendus traités par énalapril en cas de déplétion hydrique préalable (traitement par diurétique, régime hyposodé, de dialyse, de diarrhées ou de vomissements) (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

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

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

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

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

Il existe des preuves que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du RAAS par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si la thérapie par double blocage est considérée comme absolument nécessaire, celle-ci ne doit se faire que sous surveillance spécialisée et être soumise à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Maladie sinusale

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

Dysfonction ventriculaire gauche

Bien que des études hémodynamiques contrôlées n'ont révélé aucune altération de la fonction ventriculaire, la prudence s'impose également chez les patients atteints de troubles du ventricule gauche.

Cardiopathie ischémique

Il a été suggéré que les patients atteints de cardiopathie ischémique présentent un risque cardiovasculaire élevé sous traitement par certaines dihydropyridines à courte durée d'action. Même si la lercanidipine est une molécule à longue durée d'action, la prudence est recommandée chez ces patients.

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Insuffisance rénale

Le traitement doit être initié avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. La surveillance systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale de ces patients.

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et a été principalement chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est reconnue rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale associée au traitement par l'énalapril est habituellement réversible.

Certains patients hypertendus, sans insuffisance rénale préexistante apparente ont développé une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine lorsque l'énalapril a été administré simultanément avec un diurétique. Il peut être nécessaire de réduire la posologie de l'énalapril et / ou d'arrêter le diurétique. Cette situation devrait augmenter la possibilité d'une sténose sous-jacente de l'artère rénale (voir rubrique 4.4, Hypertension rénovasculaire).

Hypertension artérielle rénovasculaire

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque les patients atteints de sténose de l'artère rénale bilatérale ou de sténose de l'artère à un seul rein fonctionnel sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. La perte de la fonction rénale peut se produire avec seulement des changements légers dans la créatinine de sérum. Chez ces patients, la thérapie doit être initiée sous étroite surveillance médicale avec de faibles doses, un titrage prudent et une surveillance 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 Enalapril/Lercanidipine Krka est déconseillé.

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.

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

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie d'agranulocytose, de thrombocytopénie ou d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IEC. La neutropénie survient rarement chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun facteur de risque particulier. L'énalapril doit être administré avec une extrême prudence chez les patients ayant un collagénose vasculaire, recevant un traitement

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

immunosuppresseur, de l'allopurinol, de la procainamide, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale ou s'ils présentent plusieurs de ces facteurs de risque. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection à leur médecin.

Hypersensibilité/angioedème

Des œdèmes angioneurotiques du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et / ou du larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril. Cela peut se produire à tout moment pendant le traitement. Dans de tels cas, l'énalapril doit être interrompu rapidement et une surveillance appropriée doit être instituée pour assurer le règlement complet des symptômes avant de congédier le patient. Même dans les cas où le gonflement de la langue seule est impliqué, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée, car le traitement, avec antihistamines et corticostéroïdes peut ne pas être suffisante.

Très rarement, des décès ont été rapportés en raison angio-oedème associé à un œdème du larynx ou à un œdème de la langue. Les patients atteints de la langue, la glotte ou le larynx sont susceptibles d'expérience d'obstruction des voies aériennes, en particulier ceux qui ont une histoire de la chirurgie des voies aériennes. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, une thérapie appropriée, qui peut comprendre une solution d'épinefrine sous-cutanée 1: 1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et / rapidement.

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

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

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Enalapril/Lercanidipine Krka. Le traitement par cilazapril 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-oedème (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 désensibilisation aux venins d'insectes

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une 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.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Hypoglycémie

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

Toux

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

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

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. Les facteurs de risque de développement de l'hyperkaliémie sont les suivants: insuffisance rénale, aggravation de la fonction rénale, âge (> 70 ans), diabète sucré, événements intercurrents, en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et utilisation concomitante de diurétiques épargnants de potassium, (Par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérene ou l'amiloride), des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium; Ou les patients prenant d'autres médicaments associés à une augmentation du potassium sérique, (par exemple l'héparine, du triméthoprime ou le co-trimoxazole également connu sous le nom de triméthoprim / sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques épargnant le potassium ou de substituts du sel contenant du potassium, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, peut entraîner une augmentation importante du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. 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. Si l'utilisation concomitante d'énalapril et de l'un des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, elle doit être utilisée avec précaution et avec une surveillance fréquente du potassium sérique (voir rubrique 4.5).

Lithium

La combinaison de lithium et d'énalapril n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du CYP3A4

Les inducteurs du CYP3A4 tels que les anticonvulsivants (ex: phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent réduire les concentrations sériques de lercanidipine et ainsi, l'effet hypotenseur peut être diminué (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients 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

Enalapril/Lercanidipine Krka n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Un traitement par IEC, comme énalapril ne doit pas être instauré durant une grossesse. A l'exception

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

d'une circonstance où la poursuite d'un traitement par IEC serait considérée comme cruciale, les patientes envisageant une grossesse doivent se voir prescrire d'autres traitements antihypertenseurs bénéficiant d'un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Au diagnostic d'une grossesse, un traitement par IEC doit être immédiatement interrompu et, si le cas le demande, un autre traitement doit être instauré (voir les rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation de la lercanidipine n'est pas non plus recommandée pendant la grossesse ou chez les femmes qui envisagent de devenir enceintes (voir rubrique 4.6).

Allaitement

Enalapril/Lercanidipine Krka est déconseillé pendant l'allaitement (voir section 4.6).

Usage pédiatrique

En l'absence de données, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants et adolescent de moins de 18 ans.

Alcool

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

Lactose

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

Sodium

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

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

L'effet antihypertenseur de Enalapril/Lercanidipine Krka pourrait être potentialisé par d'autres antihypertenseurs tels que les diurétiques, les bêtabloquants, 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

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Les données d'essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS) par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et Une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent actif au RAAS (voir les sections 4.3, 4.4 et 5.1).

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

Les inhibiteurs de l'ECA atténuent la perte de potassium induite par les diurétiques. Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Enalapril/Lercanidipine Krka. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration d'Enalapril/Lercanidipine Krka avec d'autres médicaments hyperkaliémants, 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 d'Enalapril/Lercanidipine Krka 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.

Lithium

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

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, antidiabétiques oraux) peut entraîner un effet hypoglycémiant plus important, voire un risque d'hypoglycémie. Ces cas sont plus susceptibles de survenir dans les premières semaines du traitement associé, ainsi que chez des patients ayant une insuffisance rénale.

Diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse

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

Autres agents antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril. L'utilisation concomitante avec de la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la pression artérielle.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)

Médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'angiotensine II ou des IEC peut être atténué par les AINS, y compris inhibiteurs sélectifs de COX-2.

La co-administration des AINS (y compris les inhibiteurs COX-2) et des inhibiteurs de l'angiotensine II ou des IEC ont un effet cumulatif sur l'augmentation des concentrations sériques de potassium, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Cet effet est généralement réversible. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut se produire, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée (comme les patients âgés ou les patients qui présentent une hypovolémie, y compris ceux sur la thérapie diurétique). Par conséquent, la combinaison doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faudrait envisager de contrôler la fonction rénale au début du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

Alcool

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et bêta-bloquants

Enalapril peut être administré sans problèmes concomitamment avec l'acide acétylsalicylique (aux doses appropriées pour la prophylaxie cardiovasculaire), les thrombolytiques et les bêta-bloquants.

Sacubitril/Valsartan

L'utilisation concomitante des IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée car cela augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, everolimus, temsirolimus)

L'administration concomitante des IEC et d'inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus, temsirolimus, par exemple) peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Vildagliptine

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'IEC et de vildagliptine peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Racecadotril

Les IEC (par exemple, le périmopril) sont connus pour provoquer un angio-œdème. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs d'IEC et de racecadotril peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

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.

Sels d'or

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

Lercanidipine

Contre-indications de l'utilisation concomitante

Inhibiteurs du CYP3A4

Il est bien établi que la lercanidipine est métabolisée par l'enzyme CYP3A4, l'administration simultanée d'inhibiteurs et d'inducteurs du CYP3A4 peut interagir avec le métabolisme et l'excrétion de la lercanidipine.

Une étude d'interaction avec le kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a montré une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de lercanidipine (une augmentation d'un

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

facteur 15 de l'aire sous la courbe (AUC) et une augmentation d'un facteur 8 de la Cmax de l'énantiomère S-lercanidipine). La prescription simultanée de lercanidipine et d'inhibiteurs du CYP3A4 puissants (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, érythromycine, troléandomycine, clarithromycine, par exemple) doit être évitée (voir rubrique 4.3).

Ciclosporine

La ciclosporine et la lercanidipine devrait être évité administrées simultanément (voir rubrique 4.3). L'administration concomitante de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques des deux médicaments. Une étude sur des volontaires jeunes et sains a montré que les concentrations plasmatiques de lercanidipine restent inchangées lorsque la ciclosporine est administrée 3 heures après la prise de lercanidipine, alors que l'AUC de la ciclosporine augmente de 27%. L'administration simultanée de lercanidipine et de ciclosporine a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de lercanidipine par d'un facteur 3 et à une augmentation de 21% de l'AUC de la ciclosporine.

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

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

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

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

Inducteurs du CYP3A4

En cas d'administration concomitante de lercanidipine et d'inducteurs du CYP3A4, comme les anticonvulsivants (ex phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) et la rifampicine, une attention particulière est requise car l'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être diminué. La pression artérielle doit donc être contrôlée plus fréquemment.

Précautions, y compris ajustement de la dose

Substrats du CYP3A4

Une attention particulière est nécessaire en cas d'association de lercanidipine avec des substrats du CYP3A4 comme la terfénadine, l'astémizole, les antiarythmiques de classe III (ex: amiodarone, quinidine).

Digoxine

L'administration simultanée de 20 mg de lercanidipine chez des patients sous traitement chronique par la β -méthyldigoxine n'a mis en évidence aucun signe d'interaction pharmacocinétique. Lors d'un traitement par digoxine chez des volontaires sains après administration de 20 mg de lercanidipine, une augmentation moyenne de 33% de la Cmax de la digoxine a été mise en évidence, alors que ni l'AUC ni la clairance rénale n'ont été significativement modifiées. Les signes cliniques d'une intoxication à la digoxine doivent être étroitement surveillés chez les patients sous traitement concomitant par digoxine.

Midazolam

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Métoprolol

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Cimétidine

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

Fluoxétine

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

Simvastatine

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

Warfarine

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

Les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques

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

Autres médicaments affectant la pression artérielle

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Enalapril

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

La prise d'IEC n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir section 4.4). La prise d'IEC est contre-indiquée au cours des second et troisième trimestres de la grossesse (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition à des IEC au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; on ne peut cependant exclure une légère augmentation du risque. A l'exception d'une circonstance où la poursuite d'un traitement par IEC serait considérée comme cruciale, les patientes envisageant une grossesse doivent se voir prescrire d'autres traitements antihypertenseurs bénéficiant d'un profit de sécurité établi pour une utilisation pendant une grossesse. Au diagnostic d'une grossesse, un traitement par IEC doit être immédiatement interrompu et, si le cas le demande, un autre traitement doit être instauré. Il est avéré qu'une exposition à un traitement par IEC durant le second et le troisième trimestre induit, chez l'homme, une foetotoxicité (baisse de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir la rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de procéder à un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne. Les nourrissons dont les Mères ont pris des IEC doivent faire l'objet d'une observation étroite en termes d'hypotension (voir les rubriques 4.3 et 4.4).

Lercanidipine

Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Les études chez l'animal effectuées sur la lercanidipine 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 dihydropyridines.

L'utilisation de la lercanidipine n'est pas recommandée pendant la grossesse, et pas non plus chez les femmes susceptibles d'être enceintes, sauf si une contraception efficace est utilisée (voir rubrique 4.4).

Enalapril et lercanidipine

Il n'existe pas de données ou des données limitées concernant l'utilisation de maléate d'énalapril/chlorhydrate de lercanidipine chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être utilisé dans le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. L'utilisation de Enalapril/Lercanidipine Krka n'est pas recommandée dans le premier trimestre de la grossesse chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Enalapril

Des données de pharmacocinétique limitées démontrent la présence de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir la rubrique 5.2). Bien que ces concentrations semblent être cliniquement non pertinentes, la prise de Enalapril/Lercanidipine Krka en cas d'allaitement n'est pas recommandée pour des nourrissons prématurés et au cours des quelques premières semaines suivant l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et en raison d'une expérience clinique insuffisante. Dans le cas d'un nourrisson plus âgé, la prise d'Enalapril/Lercanidipine Krka par une mère allaitante peut être envisagée si ce traitement est nécessaire pour la mère et si l'enfant fait l'objet d'une surveillance en termes d'effets indésirables.

Lercanidipine

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'excrétion de la lercanidipine/les métabolites dans le lait maternel est inconnue. Un risque dans les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. lercanidipine est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Enalapril et lercanidipine

En conséquence, Enalapril/Lercanidipine Krka ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec le lercanidipine. Dans quelques cas de fécondation in vitro, les inhibiteurs calciques ont été associés à des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes, ce qui peut altérer la fonction spermatique.

En cas d'échecs répétés de la fécondation in vitro, et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les inhibiteurs calciques soient à l'origine de ces échecs doit être envisagée.

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

Enalapril/Lercanidipine Krka a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est recommandée en raison de la survenue possible d'étourdissements, d'asthénie, de fatigue et dans de rares cas, de somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'énalapril et lercanidipine a été évaluée dans cinq études cliniques contrôlées en double aveugle et dans deux phases ouvertes d'extension à long terme. Au total, 1141 patients ont reçu énalapril et lercanidipine. Les effets indésirables observés avec la thérapie de combinaison ont été similaires à ceux déjà observés avec l'un ou l'autre des constituants pris seuls. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement avec énalapril et lercanidipine ont été la toux (4,03%), les vertiges (1,67%) et les céphalées (1,67%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec énalapril et lercanidipine et pour lesquels un lien de causalité raisonnable existe sont listés par classes d'organe MedDRA et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10.000$), non connus (impossibles à estimer d'après les données disponibles).

Fréquence Classement par système-organe	fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	rare (\geq 1/10.000 à $<$ 1/1000)
<i>Affections hématologiques et</i>		Thrombocytopénie	Diminution de l'hémoglobine
<i>Affections du système</i>			Hypersensibilit é
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Hyperkaliémie	
<i>Affections psychiatriques</i>		Anxiété	

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

<i>Affections du système nerveux</i>	Vertiges, céphalées	Vertiges orthostatiques	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>		Vertiges	Acouphènes
<i>Affections cardiaques</i>		Palpitations, Tachycardie	
<i>Affections vasculaires</i>		Bouffées vasomotrices, hypotension	Collapsus circulatoire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Toux		Gorge sèche, douleur pharyngo-laryngée
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Douleur abdominale, constipation, nausées	Dyspepsie, œdème des lèvres, affection de la langue, diarrhée, la bouche sèche, gingivite
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Augmentation d'ALT, augmentation d'AST	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Érythème	Angioedème, gonflement du visage, dermatite, éruption cutanée, urticaire
<i>Affections musculo-squelettiques et</i>		Arthralgie	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Pollakiurie	Nycturie, polyurie
<i>Affections des organes de</i>			Dysfonction érectile
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Asthénie, fatigue, sensation d'hyperthermie, œdèmes périphériques	

Des effets indésirables survenant chez un seul patient sont déclarés sous la fréquence rare.

Autres informations sur les composants seuls

Les effets indésirables rapportés avec l'un des composants individuels (énalapril ou lercanidipine) peuvent également être un effet potentiel indésirable avec énalapril/lercanidipine, même s'ils ne sont pas observés dans les essais cliniques ou au cours de la période post-commercialisation.

Énalapril seul

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, affections auto-immunes.

Troubles endocriniens:

Non connu: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition:

Peu fréquents: hypoglycémie (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques:

Fréquent: dépression

Peu fréquent: état confusionnel, insomnie, nervosité, , paresthésies

Rare: cauchemars, troubles du sommeil.

Troubles du système nerveux:

Très fréquent: étourdissements

Fréquent: maux de tête, syncope, dysgueusie

Peu fréquent: somnolence, paresthésies, vertige

Affections oculaires:

Très fréquent: vision trouble

Affections de l'oreille et du labyrinthe:

Peu fréquent: acouphènes

Affections cardiaques:

Fréquent: douleurs thoraciques, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie

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

* Taux d'incidence étaient comparables à ceux dans les groupes d'essais cliniques placebo et contrôle actif.

Affections vasculaires

Fréquent: hypotension (y compris hypotension orthostatique)

Peu fréquent: rougir, hypotension orthostatique

Rare: syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Très fréquent: toux

Fréquent: dyspnée

Peu fréquent: rhinorrhée, douleur pharyngolaryngée et dysphonie, bronchospasme / asthme

Rare: infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique / pneumonie à éosinophiles

Affections gastro-intestinales:

Très fréquent: nausées

Fréquent: diarrhées, douleurs abdominales, dysgueusie

Peu fréquent: iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, inconfort gastrique, bouche sèche, ulcère gastroduodéal

Rare: stomatite, stomatite aphteuse, glossite

Très rare: angioedème intestinal

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections hépatobiliaires:

Rare: insuffisance hépatique, soit hépatite hépatocellulaire ou hépatite choléstatique inclus hépatite nécrose hépatique, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: éruption cutanée, hypersensibilité / œdème angioneurotique: angiœdème angioneurotique 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, alopecie

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

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

Affections musculo-squelettiques et systemiques:

Peu Fréquent: spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: altération rénale, insuffisance rénale, protéinurie

Rare: oligurie

Affections des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: impotent

Rare: gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Très fréquent: asthénie

Fréquent: fatigue

Peu fréquent: malaise, fièvre

Examens:

Fréquent: augmentation de la kaliémie, augmentation de la créatinémie

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

Rare: augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubinémie.

Lercanidipine seule

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques et dans l'expérience 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: vertiges

Rare: somnolence, syncope

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections cardiaques :

Fréquent: tachycardie, palpitations

Rare: angor

Affections vasculaires :

Fréquent: bouffées vasomotrices

Peu fréquent: hypotension

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent: nausées, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales haute

Rare: vomissements, diarrhées

Inconnu: hypertrophie gingivale¹, effluent péritonéal trouble¹

Affections hépatobiliaires:

Inconnu: augmentation de la concentration sérique des transaminases hépatiques¹

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit

Rare: urticaire

Inconnu: angio-œdème¹

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: douleurs dans la poitrine

¹les effets indésirables rapportés spontanés dans l'expérience post-commercialisation.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

4.9 Surdosage

Dans l'expérience post-commercialisation, certains cas de surdosage intentionnels pour lesquels l'hospitalisation est requise ont été rapportés avec l'administration d'énalapril/lercanidipine, chacun à des doses de 100 jusqu'à 1000 mg. Les symptômes rapportés (pression artérielle systolique diminuée, bradycardie, agitation, somnolence et mal sur le côté) peuvent être dus à l'administration concomitante de hautes doses d'autres médicaments (p. ex. bêta-bloquants).

Symptômes de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:

Les caractéristiques les plus importantes d'un surdosage avec enalapril rapportées à ce jour ont été une hypotension sévère (débutant environ 6 heures après l'ingestion des comprimés) associée à un blocage du système rénine-angiotensine et une stupeur.

D'autres symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent comporter: choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux. Des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées après l'ingestion de respectivement 300 mg et 440 mg d'énalapril.

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

Traitement de cas de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:

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

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.

Compte tenu de l'action pharmacologique prolongée de la lercanidipine, l'état cardiovasculaire des patients ayant subi un surdosage doit être surveillé pendant au moins 24 heures. 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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Classe pharmacothérapeutique: Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique: énalapril et lercanidipine.

Code ATC: C09BB02

Enalapril/Lercanidipine Krka est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un inhibiteur calcique (lercanidipine), deux composants antihypertenseurs avec un mécanisme d'action complémentaire pour contrôler la pression artérielle chez les patients ayant 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 n'est pas fréquente. Chez certains patients, un contrôle optimal de la pression artérielle n'est obtenu qu'après plusieurs semaines de traitement. Une interruption brutale du traitement par énalapril n'est pas associée à une augmentation rapide de la pression artérielle.

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

Des études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle ont démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une diminution de la résistance artérielle périphérique et une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Suite à l'administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signe de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux faibles de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont généralement augmenté.

Des études cliniques à court terme chez des patients diabétiques et non diabétiques ayant une affection rénale, ont mis en évidence des diminutions de l'albuminurie et de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale après l'administration d'énalapril.

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Deux grands essais contrôlés randomisés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ont examiné l'utilisation de la combinaison d'un inhibiteur de l'ECA avec une angiotensine II.

ONTARGET a été une étude menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ou de diabète de type 2 accompagné de signes de lésions d'organes finaux. VA NEPHRON-D a été une étude chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet bénéfique significatif sur les résultats rénaux et / ou cardiovasculaires et la mortalité, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, de lésions rénales aiguës et / ou d'hypotension par rapport à la monothérapie a été observé. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs de l'ECA et des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (essai d'Aliskiren dans le diabète de type 2 utilisant des paramètres cardiovasculaires et des maladies rénales) était une étude conçue pour tester l'avantage d'ajouter de l'aliskiren à une thérapie standard d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints de diabète sucré type 2 et chronique. Une maladie rénale, une maladie cardiovasculaire ou les deux. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru de résultats défavorables. La mortalité cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux étaient numériquement plus fréquents dans le groupe de l'aliskiren que dans le groupe placebo et les effets indésirables et les événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et dysfonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés 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. 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.

Enalapril/lercanidipine

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

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 PAD (pression artérielle diastolique) en position assise 95-114 mmHg et une PAS (pression artérielle systolique) 140-189 mmHg), la réduction de la PAS en position assise a été de 5,4 mmHg plus élevée avec l'association énalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg qu'avec la 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 a été de 2,8 mmHg plus élevée avec l'association fixe par rapport au groupe sous monothérapie (-7,1 mmHg versus -4,3 mmHg, $p < 0,001$).

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le taux de répondeurs a été significativement supérieur avec l'association par rapport au groupe sous monothérapie: 41% versus 24% ($p < 0,001$) pour la PAS en position assise et 35% versus 24% ($p = 0,032$) pour la PAD en position assise. Un pourcentage significativement supérieur de patients avec l'association fixe montraient une normalisation de la PAS en position assise (39% versus 22%, $p < 0,001$) et de la PAD en position assise (29% versus 19%, $p = 0,023$) par rapport au groupe sous monothérapie. Dans les phases ouvertes de suivi à long terme de cette étude, un titrage de l'association énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg était toléré si la pression artérielle restait $> 140/90$ mmHg: un titrage est survenu chez 133/221 patients et la PAD en position assise a été normalisée après titrage dans 1/3 de ces cas.

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 PAD en position assise 95-114 mmHg et une pression artérielle systolique 140-189 mmHg), les patients sous énalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg ont atteint une réduction significativement plus importante de la pression artérielle systolique PAS en position assise par rapport au groupe sous monothérapie (-9,8 contre -6,7 mmHg, $p = 0,013$) et de la PAD en position assise (-9,2 contre -7,5 mmHg, $p = 0,015$). Le taux de répondeurs n'a pas été significativement supérieur avec l'association fixe par rapport à la monothérapie (53% contre 43%, $p=0,076$ pour la pression artérielle diastolique PAD en position assise et 41% contre 33% ($p = 0,116$) pour la pression artérielle systolique PAS en position assise) et un pourcentage non significativement supérieur de patients avec l'association fixe a montré une normalisation de la PAD en position assise (48% versus 37%, $p = 0,055$) et de la PAS en position assise 33% versus 28%, $p = 0,325$) par rapport au groupe sous monothérapie.

Dans une étude placebo contrôlée, randomisée en double aveugle avec un plan factoriel réalisé chez 1039 patients avec hypertension modérée (définie comme une pression PAD en position assise au cabinet médical 100-109 mmHg, une PAS en position assise < 180 mmHg et une PAD à la maison ≥ 85 mmHg), les patients qui ont reçu l'énalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg ont montré des réductions significativement supérieures de la PAD en position assise au cabinet médical et à la maison et de la PAS en position assise, par rapport au placebo ($p < 0,001$). Des différences cliniquement significatives dans le changement de base depuis la baseline de la PAD en position assise au cabinet médical ont été observées entre la thérapie en association 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg, $n = 113$) par rapport à l'énalapril 20 mg (-11,3 mmHg, $p = 0,004$, $n = 113$) ou lercanidipine 20 mg seule (-13,0 mmHg, $p = 0,092$, $n = 113$). De même, des différences cliniquement significatives ont été observées dans les changements depuis la baseline de la PAS en position assise au cabinet médical entre la thérapie en association 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) par rapport à lercanidipine 20 mg (-13,0 mmHg, $p = 0,002$) ou énalapril 20 mg seul (-15,3 mmHg, $p = 0,055$). Des différences cliniquement significatives ont également été observées dans la PAS et la PAD à la maison. Une augmentation significative dans le taux de répondeurs pour la PAD en position assise (75%) et la PAS en position assise (71%) a été observée avec l'association de 20 mg/20 mg sur placebo ($p < 0,001$) et les deux monothérapies ($p < 0,01$). La normalisation de la pression artérielle a été atteinte par un pourcentage plus élevé de patients traités avec l'association de 20 mg/20 mg (42%) par rapport au groupe sous placebo (22%).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Pharmacocinétique de l'énalapril

Absorption

L'énalapril, par voie orale, est rapidement absorbé, avec des pics de concentration plasmatique atteints en une heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après administration orale de comprimés est d'environ 60%. L'absorption d'énalapril par voie orale n'est

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Distribution

Après absorption par voie orale, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate sont atteints environ 3 à 4 heures après la prise d'un comprimé d'énalapril par voie orale. La demi-vie effective pour l'accumulation d'énalaprilate après de multiples doses d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après quatre jours de traitement.

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

Biotransformation

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

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 de l'énalapril sous forme inchangée (environ 20%).

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Après administration de 5 mg/jour chez des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 40 et 60 ml/min), l'AUC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2).

L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse, à un taux de clairance de 62 ml/min.

Allaitement

Après une dose orale unique de 20 mg chez cinq femmes post-partum, le pic moyen de concentration d'énalapril dans le lait a été de 1,7 μ g/l (fourchette de 0,54 à 5,9 μ g/l), 4 à 6 heures après la dose. Le pic moyen de concentration d'énalaprilate a été de 1,7 μ g/l (fourchette de 1,2 à 2,3 μ g/l); les pics se sont produits à divers moments au cours de la période de 24 heures. En utilisant les données de pics de concentration dans le lait, la dose maximale estimée absorbée par un nourrisson exclusivement alimenté au lait maternel serait d'environ 0,16 % de la dose maternelle ajustée en fonction du poids. Une femme qui avait pris une dose orale de 10 mg d'énalapril par jour pendant 11 mois a montré des pics de concentration d'énalapril dans le lait de 2 μ g/l 4 heures après une dose, et des pics de concentration d'énalaprilate de 0,75 μ g/l environ 9 heures après la dose. La quantité totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures a été respectivement de 1,44 μ g et 0,63 μ g/litre de lait. Les concentrations d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables ($<$ 0,2 μ g/l) 4 heures après une dose unique d'énalapril de 5 mg chez une mère et de 10 mg chez deux mères; les concentrations d'énalapril n'ont pas été déterminées.

Pharmacocinétique de la lercanidipine

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Absorption

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

Les deux énantiomères de la lercanidipine ont un profil pharmacocinétiques similaire. Le délai pour atteindre le pic plasmatique est identique et le pic plasmatique et l'AUC sont, en moyenne, 1,2 fois plus élevés pour l'énantiomère S. La demi-vie d'élimination des deux énantiomères est pratiquement identique. Aucune interconversion des deux énantiomères n'a été observée *in vivo*.

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

une saturation progressive de l'effet de premier passage. Par conséquent, la biodisponibilité augmente avec l'accroissement de la dose.

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 génotoxiques. L'association n'a pas modifié le profil toxicologique de chacun des 2 composants.

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

Énalapril

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

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

Lercanidipine

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

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

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

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

(12 mg/kg/jour) au cours de la parturition.

La distribution de la lercanidipine et/ou de ses métaboliques 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 de la tablette

povidone K30
acide maléique
glycolate d'amidon sodique de type A
lactose monohydraté
stéaryl fumarate de sodium

Revêtement de film

hypromellose
dioxyde de titane (E171)
talc
macrogol 6000
oxyde de fer jaune (E172)
quinoléine jaune (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/alu/PVC-alu): 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés dans des boîtes.
Plaquettes thermoformées (OPA/alu/PVC-alu), calendar packs: 14, 28, 56 ou 98 comprimés pelliculés dans des boîtes.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

PI Text011848 7	- Updated:	Page 52 of 53
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Enalapril/Lercanidipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE504080

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

Date de première autorisation: 03/01/2017

Date de dernier renouvellement: 23/10/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2022