Zanicombo

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zanicombo 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: chaque comprimé contient 92,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Comprimés jaunes, circulaires, biconvexes de 8,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'énalapril seul.
L'association fixe Zanicombo 20 mg/10 mg ne doit pas être utilisée en initiation de traitement de l'hypertension.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chez les patients dont la pression artérielle est insuffisamment contrôlée par 20 mg d'énalapril seul, la posologie d'énalapril peut être augmentée en monothérapie ou le traitement peut être remplacé par Zanicombo 20 mg/10 mg.
L'adaptation individuelle de la dose de chacun des composants peut être recommandée. Le passage direct de la monothérapie à l'association fixe peut être envisagé s'il est cliniquement justifié.
Posologie
La posologie recommandée est d'un comprimé par jour à prendre au moins 15 minutes avant le repas.

Patients âgés
La dose doit être adaptée à la fonction rénale du patient (voir "Patients avec une insuffisance rénale").

Insuffisance rénale
Zanicombo 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.

Insuffisance hépatique
Zanicombo 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 de Zanicombo 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

- Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des canaux calciques de type dihydropyridines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angiœdème lié à un traitement avec un IECA.
- Angiœdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche.
- Insuffisance cardiaque congestive non traitée.
- Angor instable ou infarctus du myocarde récent (moins d'un mois).
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse
- Prise simultanée:
    - d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5)
    - de ciclosporine (voir rubrique 4.5)
    - pamplemousse ou de jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par énalapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique
Une hypotension symptomatique est rarement observée en cas d'hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus traités avec énalapril, la survenue d'une hypotension symptomatique est plus probable chez les patients chez qui une déplétion volémique s'est produite, par exemple en cas de traitement avec un diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhées ou vomissements (voir rubrique 4.5). Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ceci est plus probable chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, ce qui se reflète par l'utilisation de doses élevées de diurétique de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle.
Chez ces patients, le traitement devra 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 mis en décubitus dorsal et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline physiologique. 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, qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec énalapril. Cet effet est attendu et n'est pas une raison pour arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de l'énalapril peuvent être nécessaires.

Maladie sinusale
Lercanidipine doit être administrée avec prudence 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 l'utilisation de certaines dihydropyridines à action courte pourrait être associée à un risque cardiovasculaire accru chez les patients atteints d'anomalies cardiaques ischémiques. Bien que lercanidipine ait une action longue, il convient d'être prudent chez ces patients. Dans de rares cas, certaines dihydropyridines peuvent provoquer des douleurs précordiales ou une angine de poitrine. Dans de très rares cas, la fréquence, la durée ou la gravité de ces crises augmente chez les patients atteints d'angine de poitrine existant. Des cas isolés 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. Le contrôle systématique de la kaliémie et de la créatinémie au cours d'un traitement par énalapril fait partie de la surveillance normale chez ces patients.
Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec l'énalapril, surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, sous énalapril, est habituellement réversible.
Chez certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante, l'association d'énalapril avec un diurétique peut entraîner une augmentation de l'urémie et de la créatininémie. Une diminution de la dose d'énalapril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Dans cette situation une sténose des artères rénales sous-jacente devra être prise en considération (voir rubrique 4.4, hypertension rénovasculaire).

Hypertension rénovasculaire
Lorsque des patients, présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère d'un seul rein fonctionnel, sont traités avec des IECA, le risque d'hypotension et d'insuffisance rénale augmente. Une perte de la fonction rénale peut se faire avec seulement des changements inférieurs de la créatinémie. Chez ces patients, le traitement devra être initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses, une augmentation progressive de la posologie 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 avec Zanicombo n'est pas conseillé.

Insuffisance hépatique
L'effet antihypertenseur de la lercanidipine peut être potentialisé chez les patients ayant une dysfonction hépatique.
Rarement les IECAs ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou hépatite, progressant vers une nécrose hépatique fulminante et parfois menant à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. Les patients qui utilisent les IECAs et qui développent un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques, doivent arrêter la prise de l'IECA et recevoir un suivi médical approprié.

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

Neutropénie/agranulocytose
Des cas de neutropénie/d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez des patients recevant des IECAs. 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 procaïnamide ou bien une combinaison de ces facteurs, particulièrement en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez ce type de patients, un contrôle régulier de la numération leucocytaire est recommandé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.
Hypersensibilité/œdème angioneurotique
Un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par IECA, incluant l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans de tels cas, le traitement avec l'énalapril doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être instituée afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser le patient sortir de l'hôpital. Même dans les cas où le gonflement n'atteint que la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée car le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes peut être insuffisant.
Très rarement, des fatalités ont été rapportées, en raison d'angiœdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, en particulier ceux ayant un historique de chirurgie des voies respiratoires. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, ce qui peut entraîner une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié devra être immédiatement instauré; ceci peut inclure l'injection en sous-cutanée d'une solution d'adrénaline à

1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à assurer la perméabilité des voies aériennes.
Une incidence plus élevée d'angiœdème sous traitement par IECA a été rapportée chez les patients noirs par rapport aux patients non noirs.
Les patients ayant un antécédent d'angiœdème non lié à la prise d'IECA, peuvent avoir un risque augmenté d'angiœdème s'ils reçoivent un IECA (voir également rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IECA 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 d'énalapril. Le traitement par énalapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).
L'utilisation concomitante d'IECA 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 IECA.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux venins d'hyménoptères
Rarement, des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles se sont produites chez des patients recevant un IECA, lors de désensibilisation aux venins d' hyménoptères. Ces réactions étaient évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IECA, avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL
Rarement, des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles se sont produites chez des patients recevant un IECA, lors d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran. Ces réactions étaient évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IECA, avant chaque aphérèse.

Hypoglycémie
Les patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou avec l'insuline, qui démarrent un traitement avec un IECA, devront être notifiés de bien veiller à l'hypoglycémie, surtout au cours du premier mois (voir rubrique 4.5).

Toux
Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'IECA. De façon caractéristique, cette toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IECA 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 se fait, considérée comme résultant de ce mécanisme, elle pourra être corrigée par un remplissage vasculaire.
Kaliémie
Les IECAs peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IECA, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

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

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Il a été démontré que la prise concomitante d'IECA et de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë). Par conséquent, le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).
Si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, cela devra se faire sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.
Les IECAs et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne devront pas être utilisés en association chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Inducteurs du CYP3A4
Les inducteurs du CYP3A4 tels que les antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, carbamazépine) et la rifampicine peuvent faire baisser les concentrations plasmatique de lercanidipine et de ce fait réduire l'efficacité de la lercanidipine (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques
Comme avec les autres IECAs, 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
Zanicombo n'est pas recommandé durant la grossesse.

Les IECAs, comme l'énalapril, ne doivent pas être initiés durant la grossesse. Sauf dans le cas où la continuation d'un traitement par IECA est considérée essentielle, les patientes envisageant une grossesse devront être dirigées vers d'autres traitements antihypertenseurs avec une sécurité établie pour utilisation pendant la grossesse. Dès qu'une grossesse est diagnostiquée, un traitement par IECA doit être immédiatement interrompu et, le cas échéant, un traitement alternatif devra être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Allaitement
Zanicombo n'est pas recommandé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité d'emploi n'ont pas été démontrées chez les enfants.

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

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

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

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

L'effet antihypertenseur de Zanicombo pourrait être potentialisé par d'autres anti-hypertenseurs tels que les diurétiques, les bêta-bloquants, les alpha-bloquants et d'autres substances.
De plus, les interactions suivantes ont été observées avec l'un ou l'autre des constituants de cette association fixe.
Maléate d'énalapril

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème
L'utilisation concomitante d'IECA avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)
Des études cliniques ont démontré qu'un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par la combinaison d'IECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un seul agent du SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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

Ciclosporine
Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IECA avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

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

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

Autres agents antihypotenseurs
L'administration concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs d'énalapril.
L'administration concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut entraîner une réduction de la pression artérielle.

Lithium
Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et de la toxicité ont été rapportées lors de l'administration simultanée de lithium et d'IECA. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter les concentrations sériques de lithium et accroître la toxicité avec les IECAs. 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).

Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques/anesthésiques/narcotiques
L'administration concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des IECAs peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

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 IECAs 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 IECAs 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.

Sels d'or
Des réactions nitritoïdes (symptômes à type de bouffées vasomotrices du visage, de nausées, de vomissements et d' hypotension) ont été notifiées dans quelques rares cas chez des patients recevant un traitement par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et un traitement

concomitant avec un IECA y compris l'énalapril.

Sympathomimétiques
Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IECAs.

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

Alcool
L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IECAs.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β-bloquants
L'énalapril peut être administré sans risque concomitant avec l'acide acétylsalicylique (à des doses cardiologiques), les thrombolytiques et les β-bloquants.
Lercanidipine

Contre-indications de l'utilisation concomitante

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

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

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

Utilisation concomitante non recommandée

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

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

Précautions, y compris ajustement de la dose

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

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

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

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

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

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

Cimétidine
L'administration concomitante d'une dose quotidienne de 800 mg de cimétidine n'entraîne aucune modification significative des concentrations

plasmatiques de lercanidipine. A doses plus élevées, la prudence est de rigueur car la biodisponibilité de la lercanidipine, et par conséquent son effet hypotenseur, peuvent être augmentés.

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

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

Pour l'énalapril
L'utilisation d'IECA (énalapril) n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). La prise d'IECA (énalapril) est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Les preuves épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition à des IECAs au cours du premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes; on ne peut cependant exclure une légère augmentation du risque. Sauf dans le cas où la continuation d'un traitement par IECA est considérée essentielle, les patientes envisageant une grossesse devront être dirigées vers d'autres traitements antihypertenseurs avec une sécurité établie pour utilisation pendant la grossesse. Au diagnostic d'une grossesse, un traitement par IECA doit être immédiatement interrompu et, le cas échéant, un traitement alternatif devra être instauré. Il est avéré qu'une exposition à un traitement avec IECA durant les deuxième et troisième trimestres 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 rubrique 5.3). L'oligoamnios maternelle, qui vraisemblablement reflète une fonction rénale diminuée du fœtus, a été rapportée et peut résulter en des contractures des membres, des déformations crânio-faciales et l'hypoplasie pulmonaire. En cas d'exposition à un IECA 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 IECAs doivent faire l'objet d'une observation étroite en termes d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Pour la lercanidipine
Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à la lercanidipine n'est disponible. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes(voir rubrique 5.3), mais ceux-ci ont été observés avec d'autres composés de type dihydropyridine.
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).

Pour l'association de l'énalapril et de la 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, Zanicombo ne doit pas être utilisé dans le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse. L'utilisation de Zanicombo n'est pas recommandée dans le premier trimestre de la grossesse chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.
Allaitement

Pour énalapril
Des données de pharmacocinétique limitées démontrent la présence de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations semblent être cliniquement non pertinentes, la prise d'énalapril 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'énalapril 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.

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

Pour l'association d'énalapril et lercanidipine
En conséquence, Zanicombo ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible avec le lercanidipine. Chez certains patients, traités avec des antagonistes des canaux calciques, des modifications biochimiques réversibles dans la région céphalique des spermatozoïdes ont été rapportées ce que peut altérer la fécondation. En cas d'échecs répétés de la fécondation *in vitro*, et en l'absence d'une autre explication, la possibilité que les antagonistes des canaux 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

Zanicombo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Toutefois, la prudence s'impose car des étourdissements, une faiblesse, de la fatigue et de la somnolence occasionnelle peuvent survenir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de Zanicombo 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 Zanicombo à une dose de 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg. 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 Zanicombo 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 Zanicombo 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg et 20 mg/20 mg et pour lesquels un lien de causalité raisonnable existe sont listés par classes d'organe MedDRA et par fréquence: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10.000, < 1/1000), très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent:	Thrombocytopénie
Rare:	Diminution de l'hémoglobine
Affections du système immunitaire	
Rare:	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent:	Hyperkaliémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Anxiété
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Sensation vertigineuse, céphalée
Peu fréquent:	Sensation vertigineuse posturale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertige
Rare:	Acouphène
Affections cardiaques	
Peu fréquent:	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent:	Bouffée congestive, hypotension
Rare:	Collapsus circulatoire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent:	Toux
Rare:	Gorge sèche, douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent:	Douleur abdominale, constipation, nausée
Rare:	Dyspepsie, œdème des lèvres, affection de la langue, diarrhée, la bouche sèche, gingivite
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	ALT augementée, AST augmentée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Erythème

Rare:	Angioedème, gonflement du visage, dermatite, rash, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent:	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent:	Pollakiurie
Rare:	Nycturie, polyurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare:	Dysérection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent:	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 Zanicombo, même s'ils ne sont pas observés dans les essais cliniques ou au cours de la période post-commercialisation.

Enalapril seul
Parmi les effets indésirables rapportés pour l'énalapril sont:

Affections hématologiques et du système lymphatique:
Peu fréquent: anémie (y compris formes aplasiques et hémolytiques)
Rare: neutropénie, diminution de l'hémoglobline, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, dépression de la moelle osseuse, pancytopénie, lymphadénopathie, affections auto-immunes.

Affections endocriniennes:
Fréquence indéterminée: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Troubles du métabolisme et de la nutrition:
Peu fréquent: hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Affections psychiatriques:
Fréquent: dépression
Peu fréquent: état confusionnel, nervosité, insomnie
Rare: cauchemars, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux:
Très fréquent: sensation vertigineuse
Fréquent: céphalées, syncope, altération du goût
Peu fréquent: somnolence, paresthésies, vertige.

Affections oculaires:
Très fréquent: vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe:
Peu fréquent: acouphène.

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: bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique
Rare: syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:
Très fréquent: toux
Fréquent: dyspnée
Peu fréquent: rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme
Rare: infiltration pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales:
Très fréquent: nausées
Fréquent: diarrhées, douleurs abdominales

Peu fréquent: iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, inconfort gastrique, bouche sèche, ulcère peptique
Rare: stomatite/ulcération aphteuse, glossite
Très rare: angioedème intestinal.

Affections hépatobiliaires:
Rare: insuffisance hépatique, hépatite - soit hépatocellulaire soit cholestatique, hépatite y compris nécrose, cholestase (y compris ictère).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:
Fréquent: rash, hypersensibilité / oedème angioneurotique: oedème 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: diaphorèse, prurit, urticaire, alopécie
Rare: érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.

Un cortège de symptômes a été rapporté, pouvant inclure quelques ou tous les symptômes suivants: fièvre, sérite, vascularite, myalgie / myosite, arthralgie / arthrite, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), éosinophilie et leucocytose. Rash, photosensibilité et des autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections musculosquelettiques et systémiques:
Peu fréquent: crampes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires:
Peu fréquent: dysfonction rénale, insuffisance rénale, protéinurie
Rare: oligurie.

Affections des organes de reproduction et du sein:
Peu fréquent: impuissance
Rare: gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
Très fréquent: asthénie
Fréquent: fatigue
Peu fréquent: malaise, fièvre.

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

Lercanidipine seule
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours d'essais cliniques et dans l'expérience post-commercialisation sont œdèmes périphériques, céphalées, bouffées congestives, tachycardie et palpitations.

Affections du système immunitaire:
Rare: hypersensibilité.
Affections du système nerveux:
Fréquent: céphalée
Peu fréquent: sensation vertigineuse
Rare: somnolence, syncope.
Affections cardiaques:
Fréquent: tachycardie, palpitations
Rare: angine de poitrine.
Affections vasculaires:
Fréquent: bouffée congestive
Peu fréquent: hypotension.
Affections gastro-intestinales:
Peu fréquent: nausées, dyspepsie, douleur abdominale haute
Rare: vomissements, diarrhées
Fréquence indéterminée: hypertrophie gingivale[1], effluent péritonéal trouble[1].

Affections hépatobiliaires:
Fréquence indéterminée: transaminase sérique augmenté [1].

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:
Peu fréquent: rash, prurit
Rare: urticaire
Fréquence indéterminée: angio-œdème[1].

Affections musculosquelettiques et systémiques:
Peu fréquent: myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires:
Peu fréquent: polyurie.
Rare: pollakiurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
Fréquent: œdèmes périphériques
Peu fréquent: asthénie, fatigue
Rare: douleur thoracique .

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

Certaines dihydropyridines peuvent, dans de rares cas, provoquer des douleurs précordiales ou une angine de poitrine. Dans de très rares cas, des

patients ayant une angine de poitrine 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 semble n'avoir aucun effet indésirable sur 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

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

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

4.9 Surdosage
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 douleur du flank) peuvent être dus à l'administration concomitante de hautes doses d'autres médicaments (p. ex. β-bloquants).
Symptômes de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:
Les caractéristiques les plus importantes de 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. Les symptômes associés à un surdosage d'IECA peuvent comporter: choc circulatoire, dérèglement des électrolytes, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, sensation vertigineuse, anxiété et toux. Après l'ingestion de 300 mg respectivement 440 mg d'énalapril, des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures à celles généralement observées après l'administration de doses thérapeutiques, ont été rapportées.
Comme avec d'autres dihydropyridines, il est à prévoir que le surdosage en lercanidipine entraîne une vasodilatation périphérique excessive avec une hypotension marquée et une tachycardie réflexe. Cependant, à des doses très élevées, la sélectivité périphérique peut être perdue, entraînant une bradycardie et un effet inotrope négatif. Les effets indésirables les plus couramment associés aux cas de surdosage sont l'hypotension, les sensations vertigineuses, les céphalées et les palpitations.

Traitement de cas de surdosage avec énalapril et lercanidipine seuls:
Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position 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 (p. 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. En raison de l'action pharmacologique longue de la lercanidipine, il est extrêmement important que l'état cardiovasculaire du patient soit contrôlé 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

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et inhibiteur calcique: énalapril et lercanidipine, code ATC: C09BB02
Zanicombo est une association fixe d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (énalapril) et d'un antagoniste des canaux calciques (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.
Deux grandes études contrôlées, randomisées, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes), ont examiné l'utilisation de l'association d'un IECA avec un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II.
ONTARGET était une étude effectuée chez des patients ayant des antécédents d'affections cardiovasculaires et cérébro-vasculaires, ou de diabète de type 2, associé à une atteinte des organes concernés démontrée. VA NEPHRON-D était une étude chez des patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.
Ces études n'ont pas démontré d'effet bénéfique significatif au niveau des résultats et de la mortalité rénaux et/ou cardiovasculaires, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension par rapport à la monothérapie a été observé. En vue de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres IECAs et bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II.
Par conséquent, les IECAs et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était une étude développée à tester le bénéfice de l'ajout d'aliskiren au traitement standard avec un IECA ou avec un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine II chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire ou les deux. L'étude a été terminée prématurément en raison d'un risque accru de résultats défavorables. Les décès d'origine cardiovasculaire, aussi bien que les accidents vasculaires cérébraux, se sont produits plus fréquemment, en nombre, dans le groupe avec aliskiren comparé au groupe placebo et des effets indésirables présumés et des effets indésirables graves présumés d'intérêt (l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe avec aliskiren comparé au groupe placebo.

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

- Zanicombo 10 mg/10 mg

Dans une étude pivot de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, réalisée chez 342 patients non répondeurs à la lercanidipine 10 mg (définis par une 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.

- Zanicombo 20 mg/10 mg

Dans une étude pivot de phase III, en double aveugle, de traitement complémentaire, réalisée chez 327 patients non répondeurs à l'énalapril 20 mg (définis par une pression artérielle diastolique 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.

- Zanicombo 20 mg/20 mg

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 sérique 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 4 heures après une dose de maléate d'énalapril par voie orale. La demi-vie effective de l'énalaprilate accumulée après des doses multiples par voie orale est de 11 heures. Chez les personnes présentant une fonction rénale normale, la concentration d'énalaprilate à l'état d'équilibre est atteinte après quatre jours de traitement. Dans la fourchette de concentrations liées aux doses thérapeutiques, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalapril 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, après l'administration de 5 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'AUC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate après administration de doses multiples de maléate d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse. Le taux de clairance est 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 µg/l (fourchette de 0,54 à 5,9 µg/l), 4 à 6 heures après la dose. Le pic moyen de concentration d'énalaprilate a été de 1,7 µg/l (fourchette de 1,2 à 2,3 µg/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 µg/l 4 heures après une dose, et des pics de concentration d'énalaprilate de 0,75 µg/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 µg et 0,63 µg/litre de lait. Les concentrations d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables (< 0,2 µg/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 pharmacocinétique 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 extensive.
La liaison de la lercanidipine aux protéines plasmatiques est supérieure à 98%. Comme les taux de protéines plasmatiques sont diminués chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la fraction libre du médicament peut être plus élevée chez ces patients.
Biotransformation
La lercanidipine est largement métabolisée par le CYP3A4; on ne retrouve aucune substance mère dans l'urine ou les selles. La lercanidipine est principalement métabolisée en métabolites inactifs et environ 50% de la dose est éliminée dans l'urine.
Les essais *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que la lercanidipine montre une légère inhibition des deux enzymes CYP3A4 et CYP2D6 à des concentrations 160 fois et 40 fois supérieures aux pics de concentration plasmatique obtenus après l'administration d'une dose de 20 mg.
De plus, des études d'interaction chez l'homme ont montré que la lercanidipine ne modifie pas les concentrations plasmatiques du midazolam, un substrat typique du CYP3A4 ou du métoprolol, un substrat typique du CYP2D6. Par conséquent, aux doses thérapeutiques, une inhibition par la lercanidipine de la biotransformation des substances métabolisées par le CYP3A4 ou le CYP2D6 n'est pas attendue.
Elimination
L'élimination se fait essentiellement par biotransformation.
La demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 8 à 10 heures, et du fait de la forte liaison aux membranes lipidiques, l'effet thérapeutique dure 24 heures. Aucune accumulation n'a été mise en évidence après administration répétée.
Linéarité/non-linéarité
L'administration orale de la lercanidipine entraîne des concentrations plasmatiques non directement proportionnelles à la dose (cinétique non linéaire). Après l'administration de 10, 20 ou 40 mg, les pics de concentration plasmatique étaient dans les proportions de 1:3:8 et les aires sous les courbes des concentrations plasmatiques en fonction du temps dans les proportions de 1:4:18, ce qui évoque une saturation progressive de l'effet de premier passage. Par conséquent, la biodisponibilité augmente avec l'accroissement de la dose.
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 précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.
Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a aucun effet sur la fertilité et les performances reproductives chez le rat, et qu'il n'est pas tératogène. Dans une étude au cours de laquelle des rates ont été traitées avant la période allant de l'accouplement à la gestation, une augmentation de l'incidence de la mortalité de la descendance est survenue au cours de l'allaitement. Il a été montré que ce composé traversait la barrière placentaire et était excrété dans le lait maternel. Les IECAs, en tant que classe, 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 en partie à l'action directe des IECAs sur le système rénine-angiotensine du fœtus, et en 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.

Les effets pertinents qui ont été observés dans des études à long terme chez les rats et les chiens ont été liés, directement ou indirectement, à des effets connus de doses élevées d'antagonistes calciques, reflétant principalement l'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, induit des pertes survenant avant et après l'implantation et des retards du développement fœtal. Il n'existe aucun élément attestant d'un effet tératogène chez le rat et le lapin, mais d'autres dihydropyridines ont provoqué des effets tératogènes chez l'animal. La lercanidipine a induit une dystocie lorsqu'elle a été administrée à doses élevées (12 mg/kg/jour) au cours de la parturition.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients

Noyau:
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Glycolate sodique d'amidon
Povidone K30
Bicarbonate de sodium
Stéarate de magnésium
Pelliculage:
Hypromellose 5 cP
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Macrogol 6000
Laque d'aluminium jaune de quinoléine (E104)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en polyamide-aluminium-PVC/aluminium.
Boîte de 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

RECORDATI Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irlande

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

BE: BE325412
LU: 2009020024

- 0505326: 1*7 CPR.
- 0505343: 1*14 CPR.
- 0505357: 1*28 CPR.
- 0505361: 1*30 CPR.
- 0505374: 1*35 CPR.
- 0505388: 1*42CPR.
- 0505391 : 1*50 CPR.
- 0505407 : 1*56 CPR.
- 0505411 : 1*90 CPR.
- 0505424 : 1*98 CPR.
- 0505438 : 1*100 CPR.

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

Date de première autorisation: 13/10/2008
Date de dernier renouvellement: 22/12/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024
Date d'approbation : 12/2024