

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enalapril Sandoz 5 mg comprimés
Enalapril Sandoz 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de maléate d'énalapril.
Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril.

Enalapril Sandoz 5 mg comprimés :
Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 123,3 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Enalapril Sandoz 20 mg comprimés :
Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 111,9 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.
Enalapril Sandoz 5 mg comprimés : comprimés ovales, convexes, blancs, une face sécable avec l'inscription "EN 5", longueur : 10,9 - 11,5 mm.
Enalapril Sandoz 20 mg comprimés : comprimés ovales, convexes, oranges, une face sécable avec l'inscription "EN 20", avec de petites taches blanches à la surface et dans la masse du comprimé, longueur : 10,9 - 11,5 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique
- Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez les patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\geq 35\%$)

(voir rubrique 5.1)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

L'absorption de maléate d'énalapril n'est pas affectée par les aliments.

La dose doit être adaptée en fonction du profil du patient (voir rubrique 4.4) et de la réponse tensionnelle.

Hypertension

La dose initiale est de 5 à 20 mg maximum, selon le degré de l'hypertension et la condition du patient (voir ci-dessous). Enalapril Sandoz est administré une fois par jour. En cas d'hypertension légère, la dose initiale recommandée est de 5 à 10 mg. Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement stimulé (hypertension rénovasculaire, déplétion sodée et/ou hydrique, décompensation cardiaque ou hypertension grave, par exemple) peuvent présenter une baisse marquée de la pression sanguine après la première dose. Chez ces patients, une dose initiale de 5 mg ou moins est recommandée. De plus, l'initiation du traitement doit se faire sous surveillance médicale.

Un traitement préalable au moyen de doses élevées de diurétiques peut être à l'origine d'une déplétion hydrique et d'un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par le maléate d'énalapril. Chez ces patients, une dose initiale de 5 mg ou moins est recommandée. Dans la mesure du possible, le traitement par diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par Enalapril Sandoz. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être contrôlés.

La dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour. La dose d'entretien maximale est de 40 mg par jour.

Insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Lors du traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique, le maléate d'énalapril est administré en combinaison avec des diurétiques et, dans les cas indiqués, avec des digitaliques ou des bêtabloquants. La dose initiale du maléate d'énalapril chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique ou de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique est de 2,5 mg et doit être administrée sous une surveillance médicale attentive afin de déterminer l'effet initial sur la pression sanguine. En l'absence ou après un traitement efficace de l'hypotension symptomatique après l'initiation du traitement de l'insuffisance cardiaque par le maléate d'énalapril, la dose doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose d'entretien habituelle de 20 mg, administrée en une ou deux fois, selon la tolérance. Il est recommandé d'étaler ce titrage de la dose sur une période de 2 à 4 semaines. La dose maximale est de 40 mg par jour, prise en deux fois.

Tableau 1 : Titrage recommandé de la dose du maléate d'énalapril chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque / de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Semaine	Dose mg/jour
Semaine 1	Jours 1-3 : 2,5 mg/jour* en une seule dose Jours 4-7 : 5 mg/jour en deux doses
Semaine 2	10 mg/jour en une seule dose ou en deux doses
Semaines 3 et 4	20 mg/jour en une seule dose ou en deux doses

* Des précautions particulières doivent être prises chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou prenant des diurétiques (voir rubrique 4.4).

La pression sanguine et la fonction rénale doivent être contrôlées attentivement tant avant qu'après l'initiation d'un traitement par le maléate d'énalapril (voir rubrique 4.4), car des cas d'hypotension et (rarement) d'insuffisance rénale consécutive ont été signalés. Chez les patients prenant des diurétiques, la posologie de ceux-ci doit dans la mesure du possible être réduite avant le début du traitement par le maléate d'énalapril. L'apparition d'hypotension après la dose initiale d'Enalapril Sandoz ne signifie pas que l'hypotension se manifesterait à nouveau pendant le traitement chronique par le maléate d'énalapril et n'exclut pas la poursuite de l'administration du médicament. Le potassium sérique et la fonction rénale doivent également être contrôlés.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

En général, les intervalles entre l'administration des doses d'énalapril doivent être allongés et/ou la posologie doit être diminuée.

Tableau 2 : Posologie en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (CLcr) ml/min	Dose initiale mg/jour
30 < CLcr < 80 ml/min	5-10 mg
10 < CLcr ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CLcr ≤ 10 ml/min	2,5 mg les jours de dialyse*

* voir rubrique 4.4.- Patients hémodialysés

L'énalaprilate est dialysable. Les jours où les patients ne sont pas dialysés, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.

Utilisation chez les personnes âgées

La dose doit être adaptée à la fonction rénale du patient âgé (voir rubrique 4.4. Altération de la fonction rénale).

Population pédiatrique

Pour les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être adaptée en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle. Chez les patients pesant de 20 à < 50 kg, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg et chez les patients ≥ 50 kg, de 5 mg. Enalapril Sandoz est administré une fois par jour. La posologie doit être adaptée en fonction des besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg/jour chez les patients pesant de 20 à < 50 kg et un maximum de 40 mg chez les patients pesant ≥ 50 kg (voir rubrique 4.4).

Le maléate d'énalapril n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ni chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² car aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre inhibiteur de l'ECA
- Antécédents d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- L'utilisation concomitante d'Enalapril Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 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 Sandoz 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 particulières d'emploi

Hypotension symptomatique

Chez les patients atteints d'hypertension non compliquée, l'hypotension symptomatique est rarement observée. Chez les patients atteints d'hypertension et prenant le maléate d'énalapril, une hypotension symptomatique se manifesterait plus probablement si le patient présente une déplétion hydrique, (par exemple

en cas de traitement par diurétiques), de régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une hypotension symptomatique a été observée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec ou sans insuffisance rénale. Elle est le plus susceptible de se manifester chez les patients atteints de formes plus graves d'insuffisance cardiaque comme le montrent l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, la présence d'une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, le traitement doit être débuté sous surveillance médicale. De plus, ces patients doivent être suivis attentivement lors de l'adaptation de la dose du maléate d'énalapril et/ou du diurétique. Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une affection vasculaire cérébrale chez qui une baisse excessive de la pression sanguine peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se manifeste, il convient d'allonger le patient et, si nécessaire, de lui administrer une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium physiologique. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, lequel peut généralement être administré sans problème dès que la pression sanguine a augmenté après l'expansion volumique. Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque et présentant une pression sanguine normale ou faible, une baisse supplémentaire de la pression sanguine systémique peut survenir avec le maléate d'énalapril. Cet effet est prévisible et ne justifie généralement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie et/ou l'arrêt de l'administration du diurétique et/ou du maléate d'énalapril est nécessaire.

Sténose aortique ou mitrale / Cardiomyopathie hypertrophique

Comme tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'ECA doivent être administrés avec prudence aux patients atteints d'une obstruction des valvules du ventricule gauche ou de l'aorte et doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique importante.

Altération de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la posologie initiale du maléate d'énalapril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2), puis selon la réponse du patient au traitement. Un contrôle de routine du potassium et de la créatinine font partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Une insuffisance rénale a été signalée en association avec le maléate d'énalapril, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave ou de pathologie rénale sous-jacente, notamment de sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée immédiatement et traitée de manière appropriée, l'insuffisance rénale associée au traitement par le maléate d'énalapril est généralement réversible.

Chez certains patients atteints d'hypertension sans pathologie rénale préexistante visible, une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine est observée lors de l'administration simultanée du maléate d'énalapril et d'un diurétique. Une réduction de la posologie du maléate d'énalapril et/ou l'arrêt du diurétique peuvent s'avérer nécessaires. Dans ce cas, il convient d'être attentif à la possibilité de sténose sous-jacente de l'artère rénale (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 sur un rein fonctionnellement unique sont traités au moyen d'un inhibiteur de l'ECA, il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale. La fonction rénale peut être réduite lors de modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement doit être initié sous une surveillance médicale attentive, au moyen de doses faibles, associées à un titrage prudent et à un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale

Aucune expérience de l'administration du maléate d'énalapril à des patients ayant récemment subi une transplantation rénale n'est disponible. Le traitement par le maléate d'énalapril n'est dès lors pas recommandé.

Insuffisance hépatique

Dans de rares cas, l'administration d'inhibiteurs de l'ECA est associée à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou hépatite évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas expliqué. Chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA et développant un ictère ou une forte augmentation des enzymes hépatiques, l'administration des inhibiteurs de l'ECA doit être interrompue et ces patients doivent être placés sous surveillance médicale appropriée.

Neutropénie / agranulocytose

Des cas de neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été signalés chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA. La neutropénie est rare chez les patients dont la fonction rénale est normale et ne présentant pas d'autres facteurs de complication. Chez les patients atteints d'une collagénose vasculaire, les patients traités par immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide ou les patients présentant une combinaison de ces facteurs de complication, le maléate d'énalapril doit être administré avec une extrême prudence, en particulier en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Lorsque le maléate d'énalapril est administré à de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé. De plus, ces patients doivent être invités à signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité / angioedème

Un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été signalé chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, notamment par le maléate d'énalapril. Cette manifestation peut survenir à tout moment du traitement. Dans un tel cas, l'administration du maléate d'énalapril doit être arrêtée immédiatement et le patient doit être placé sous surveillance attentive jusqu'à ce que les symptômes aient disparu complètement. Même dans les cas où il n'y a qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent avoir besoin d'une mise sous observation prolongée parce qu'un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas suffire.

On a, dans de très rares cas, fait état d'une issue fatale due à un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients avec atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier ceux ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement approprié qui peut comporter l'injection sous-cutanée d'adrénaline à 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à assurer le maintien de la perméabilité des voies aériennes.

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Enalapril Sandoz. Le traitement par Enalapril Sandoz ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

On a rapporté que les patients de race noire recevant des IEC présentent une incidence d'œdème angioneurotique plus élevée que les patients non noirs.

Les patients présentant des antécédents d'œdème angioneurotique sans rapport avec un traitement par un inhibiteur de l'ECA sont plus susceptibles de développer un œdème angioneurotique lorsqu'un inhibiteur de l'ECA leur est administré (voir aussi rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes lors de la désensibilisation aux hyménoptères

Dans de rares cas, des patients désensibilisés au venin d'hyménoptère alors qu'ils prennent un inhibiteur de l'ACE développent une réaction anaphylactoïde potentiellement mortelle. Ces réactions peuvent être évitées par l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de l'ECA peu de temps avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors de l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients subissant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) au moyen de sulfate de dextran alors qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA développent une réaction anaphylactoïde potentiellement mortelle. Ces réactions peuvent être évitées par l'arrêt temporaire de l'inhibiteur de l'ECA peu de temps avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont également été décrites chez des patients dialysés au moyen de membranes « high flux » (AN 69®, par exemple) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'anti-hypertenseur.

Hypoglycémie

Il faut demander aux patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline qui commencent à prendre un IEC de surveiller de près la survenue d'une hypoglycémie, en particulier pendant le premier mois d'utilisation combinée (voir rubrique 4.5).

Toux

Des cas de toux ont été signalés en association avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Cette toux n'est pas productive, persiste et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux provoquée par un inhibiteur de l'ECA doit être envisagée dans le diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie au moyen d'agents provoquant une hypotension, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II après une sécrétion compensatrice de rénine. Si une hypotension pouvant être imputée à ce mécanisme survient, elle peut être corrigée en augmentant le volume.

Hyperkaliémie

Des augmentations du potassium sérique ont été observées chez les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA et notamment par l'énalapril. Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, une détérioration de la fonction rénale, avec un âge supérieur à 70 ans, un diabète, des événements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), et ceux utilisant simultanément des diurétiques d'épargne potassique (par ex., spironolactone, éplérénone, triamterène ou amiloride), ou les patients qui prennent d'autres médicaments associés à des augmentations du potassium sérique (par ex., l'héparine, triméthoprim, co-trimoxazole également dénommé triméthoprim/sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) une hyperkaliémie peut survenir. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques d'épargne potassique ou de substituts du sel contenant du potassium peut entraîner une augmentation significative du potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Une hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois fatales. Si l'utilisation concomitante de l'énalapril et de l'un des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, ils doivent être administrés avec précaution, et sous contrôle fréquent de la kaliémie.

Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Lithium

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

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

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

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

Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience complète en lactase ou une malabsorption glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

Population pédiatrique

L'expérience relative à l'action et à la sécurité chez les enfants > 6 ans atteints d'hypertension est limitée ; elle est inexistante pour les autres indications. Des données pharmacocinétiques limitées sont disponibles pour les enfants de plus de 2 mois (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Le maléate d'énalapril n'est pas recommandé chez les enfants atteints d'autres indications que l'hypertension.

Le maléate d'énalapril n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et chez les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² car aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. Sauf dans le cas où la poursuite d'une thérapie par un inhibiteur de l'ECA est jugée essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent modifier leur traitement pour un antihypertenseur dont le profil de sécurité est établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par inhibiteur de l'ECA sera immédiatement interrompu et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Différences ethniques

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les sujets de race noire que chez les sujets des autres races, probablement en raison d'une prévalence plus élevée des états de rénine basse dans la population hypertendue de race noire.

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

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

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

L'utilisation concomitante d'IEC 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'IEC 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).

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 énalapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, l'éplérénone, 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'énalapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim 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. Si la prise simultanée est indiquée, ces agents doivent être administrés avec prudence et associés à un contrôle fréquent du potassium sérique (voir rubrique 4.4.).

Diurétiques (diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable au moyen de doses élevées de diurétiques peut être à l'origine d'une déplétion hydrique et d'un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement par l'énalapril (voir rubrique 4.4.). L'action hypotensive peut être atténuée en arrêtant le diurétique, en augmentant le volume ou la prise de sel ou en entamant le traitement par une dose faible d'énalapril.

Autres anti-hypertenseurs

La prise simultanée de ces médicaments peut augmenter l'effet hypotenseur d'énalapril. La prise simultanée de nitroglycérine ou d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut faire diminuer davantage la pression sanguine.

Lithium

Des augmentations réversibles du lithium sérique et de la toxicité ont été signalées lors de l'administration simultanée de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. La prise simultanée de diurétiques thiazidiques peut faire augmenter davantage le taux de lithium et le risque de toxicité au lithium en association avec des inhibiteurs de l'ECA. La prise simultanée d'énalapril et de lithium n'est pas recommandée, mais si cette association est nécessaire, le lithium sérique doit être contrôlé avec soin (voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs tricycliques / Antipsychotiques / Anesthésiques / Narcotiques

La prise simultanée de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut faire baisser davantage la pression sanguine (voir rubrique 4.4).

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Par

conséquent, l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des inhibiteurs de l'ECA peut être atténué par les AINS, dont les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

L'administration concomitante d'AINS (y compris les inhibiteurs de la COX-2) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'inhibiteurs de l'ECA exercent un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique, ce qui peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë survient, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est diminuée (tels que les sujets âgés ou les patients présentant une déplétion volumique, notamment ceux sous traitement diurétique). Par conséquent, l'association devra être administrée avec précaution chez les patients dont la fonction rénale est compromise. Les patients doivent être hydratés de manière adéquate et il faut veiller à surveiller la fonction rénale après l'initiation du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Or

Des réactions nitritoïdes (les symptômes comportent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportées dans de rares cas chez des patients sous traitement par or injectable (aurothiomalate de sodium) et sous traitement concomitant par IEC, notamment le maléate d'énalapril.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet anti-hypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques suggèrent que l'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut renforcer l'effet hypoglycémiant, entraînant un risque d'hypoglycémie. Le risque que ce phénomène se manifeste semble plus important pendant les premières semaines du traitement combiné et chez les patients dont la fonction rénale est altérée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

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.

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et bêtabloquants

L'énalapril peut être administré en toute sécurité avec de l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques et des bêtabloquants.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les inhibiteurs ECA ne doivent pas être utilisés pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). Les inhibiteurs ECA ne doivent pas être utilisés pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Des observations épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité suite à une exposition à des inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer de conclusions ; une faible augmentation du risque ne peut toutefois pas être exclue. Sauf dans le cas où la poursuite d'une thérapie par un inhibiteur de l'ECA est jugée essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent modifier leur traitement pour un antihypertenseur dont le profil de sécurité est établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par inhibiteurs de l'ECA sera immédiatement interrompu et, si nécessaire, un traitement alternatif sera instauré.

Il est connu qu'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité chez l'homme (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Un oligoamnios maternel, correspondant vraisemblablement à une diminution de la fonction rénale fœtale, a eu lieu et peut entraîner des contractures des membres, des déformations craniofaciales et un développement pulmonaire hypoplasique. Si une exposition aux inhibiteurs de l'ECA se produit après le deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie de contrôle des reins et du crâne. Les enfants dont les mères ont été traitées par des inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données limitées démontrent de très basses concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Même que ces concentrations semblent cliniquement irrélevant, l'utilisation d'Enalapril Sandoz pendant l'allaitement n'est pas recommandée pour les prématures et durant les premières semaines après l'accouchement, à cause du risque hypothétique des effets cardiovasculaires et rénaux et à cause du manque d'expérience clinique. En cas d'un bébé plus âgé, l'utilisation d'Enalapril Sandoz chez une mère en allaitement pourrait être considérée si le traitement est nécessaire pour la mère et l'enfant est observé pour tout effet indésirable.

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

En cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines, il convient de tenir compte de la possibilité de survenue de vertiges ou de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés pour l'énalapril dans le cadre des études cliniques et de l'expérience acquise suite à la commercialisation du produit :

Tableau 3 : Effets indésirables de l'énalapril

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données)

						disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			anémie (y compris aplasique et hémolytique)	neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes		
Affections endocriniennes						syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			hypoglycémie (voir rubrique 4.4)			
Affections psychiatriques		dépression	confusion, insomnie, nervosité	troubles du rêve, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	sensations vertigineuses	céphalée, syncope, altération du goût	somnolence, paresthésie, vertiges			
Affections oculaires	vision floue					
Affections de l'oreille et du labyrinthe			tintement ou bourdonnement dans les oreilles			
Affections cardiaques		Douleurs thoraciques, troubles du rythme, angor, tachycardie	Palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral*, peut-être secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4)			
Affections vasculaires		hypotension (y compris hypotension orthostatique)	bouffée congestive, hypotension orthostatique	phénomène de Raynaud		

thoraciques et médiastinales			bronchospasme /asthme	allergique/pneumonie éosinophile		
Affections gastro-intestinales	nausées	diarrhée, douleur abdominale	iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastro-duodénal	stomatite/aphtes, glossite	angio-œdème intestinal	
Affections hépatobiliaires				insuffisance hépatique, hépatite – hépatocellulaire ou cholestatique (y compris nécrose), cholestase (y compris ictère)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		éruption cutanée, hypersensibilité/ angioedème : un angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été signalé (voir section 4.4)	diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie	érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie		Un ensemble de symptômes pouvant réunir une partie ou la totalité des signes suivants a été signalé : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis , anticorps antinucléaires positifs, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une sensibilité à la lumière et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			crampes musculaires			
Affections du rein et des voies urinaires			dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie	oligurie		

Affections des organes de reproduction et du sein			impuissance	gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fatigue	malaise, fièvre			
Examens		hyperkaliémie, augmentation de la créatinine sérique	augmentation de la teneur du sang en urée, hyponatrémie	augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine sérique		

* Les taux d'incidence étaient comparables à ceux observés dans les groupes placebo et témoin actif dans les études cliniques .

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9. Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage chez l'homme sont limitées. Le signe de surdosage le plus évident signalé jusqu'à présent est une hypotension nette débutant environ six heures après la prise des comprimés et associée au blocage du système rénine-angiotensine, ainsi que la stupeur. Les symptômes associés à un surdosage d'inhibiteurs de l'ECA sont notamment les suivants : choc circulatoire, perturbation de l'équilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, vertiges, angoisse et toux. Après la prise de 300 et 440 mg d'énalapril, des taux d'énalaprilate sérique respectivement 100 et 200 fois supérieurs à ceux normalement observés à des doses thérapeutiques ont été signalés.

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium physiologique. Si une hypotension survient, le patient doit être placé en décubitus. S'il est disponible, un traitement au moyen d'une perfusion d'angiotensine II et/ou de catécholamines intraveineuses peut être envisagé. Si le médicament vient d'être ingéré, il convient de prendre des mesures afin d'éliminer le maléate d'énalapril (vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et sulfate de sodium, par exemple). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4, Patients hémodialisés). En cas de bradycardie résistante au traitement, l'utilisation d'un stimulateur cardiaque est recommandée. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et le taux de créatinine doivent être contrôlés en permanence.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC : C09A A02

Enalapril Sandoz (maléate d'énalapril) est le sel de maléate 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 dipeptidase peptidique qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasopressive. Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate, qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une réduction de l'angiotensine II dans le plasma, ce qui produit une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, le maléate d'énalapril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodépresseur puissant. Toutefois, le rôle de ce mécanisme dans les effets thérapeutiques du maléate d'énalapril doit encore être expliqué.

Mécanisme d'action

Bien que le mécanisme par lequel le maléate d'énalapril fait diminuer la pression sanguine soit essentiellement la compression du système rénine-angiotensine-aldostérone, le maléate d'énalapril exerce également un effet hypotenseur chez les patients atteints d'hypertension dont le taux de rénine est faible.

Effets pharmacodynamiques

L'administration du maléate d'énalapril à des patients atteints d'hypertension entraîne une baisse de la pression sanguine en position tant couchée que debout, sans augmentation importante de la fréquence cardiaque.

L'hypotension orthostatique symptomatique est peu fréquente. Chez certains patients, plusieurs semaines de traitement peuvent être nécessaires avant qu'une diminution optimale de la pression sanguine soit atteinte. L'arrêt brutal de l'administration du maléate d'énalapril n'est pas associé à une augmentation rapide de la pression sanguine.

Une inhibition efficace de l'activité de l'ECA survient généralement 2 à 4 heures après l'administration par voie orale d'une seule dose d'énalapril. L'action hypotensive débute généralement après une heure et la diminution de la pression sanguine atteint son maximum 4 à 6 heures après l'administration. La durée d'action dépend de la posologie. Cependant, aux doses recommandées, les effets anti-hypertenseurs et hémodynamiques se maintiennent au moins 24 heures.

Au cours d'études hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle, la diminution de la pression sanguine s'est accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique et d'une augmentation du débit cardiaque avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Après l'administration du maléate d'énalapril, l'irrigation sanguine rénale a augmenté tandis que le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu d'indications de rétention sodée ou hydrique. Toutefois, chez les patients présentant un taux faible de filtration glomérulaire avant le traitement, ce taux a généralement augmenté.

Dans des études cliniques de courte durée réalisées chez des diabétiques et des non-diabétiques atteints de troubles rénaux, des diminutions de l'albuminurie, de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale ont été observées après l'administration d'énalapril.

Lors de l'administration simultanée de diurétiques thiazidiques, l'action hypotensive du maléate d'énalapril est au moins additive. Le maléate d'énalapril peut réduire ou combattre l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et traités par digitaliques et diurétiques, le traitement avec le maléate d'énalapril oral ou parentéral entraîne une diminution de la résistance périphérique et de la

pression sanguine. Le débit cardiaque a augmenté, tandis que la fréquence cardiaque (généralement élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque) a diminué. La pression capillaire pulmonaire bloquée a également diminué. Une amélioration de la tolérance à l'effort et de la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mesurées selon les critères de la NYHA (New York Heart Association), a également été observée. Ces effets se sont maintenus lors du traitement chronique.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque légère à modérée, l'énalapril a retardé la progression de la dilatation/l'agrandissement du cœur ainsi que de l'insuffisance cardiaque, ce que révèlent la réduction du volume systolique et télédiastolique du ventricule gauche et l'amélioration de la fraction d'éjection.

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

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou vasculaires cérébrales, ou bien de diabète de type 2, accompagnés de signes d'atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

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

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Efficacité et sécurité cliniques

Au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (étude SOLVD Prévention), une population atteinte de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG < 35 %) a été étudiée. 4228 patients ont été randomisés et ont reçu soit un placebo (n=2117), soit de l'énalapril (n=2111). 818 patients du groupe placebo ont eu une insuffisance cardiaque ou sont décédés (38,6 %), contre 630 dans le groupe énalapril (29,8 %) (réduction du risque : 29 % ; 95 % IC, 21 – 36 % ; p<0,001). 518 patients du groupe placebo (24,5 %) et 434 du groupe énalapril (20,6 %) sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque nouvelle ou aggravée (réduction du risque : 20 % ; 95 % IC, 9 – 30 % ; p<0,001).

Au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (étude SOLVD Traitement), une population atteinte d'insuffisance cardiaque congestive symptomatique due à une dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %) a été étudiée. 2569 patients recevant un traitement classique de l'insuffisance cardiaque ont été randomisés et ont reçu soit un placebo (n=1284), soit de l'énalapril (n=1285). 510 patients du groupe placebo sont décédés (39,7 %), contre 452 dans le groupe énalapril (35,2 %) (réduction du risque : 16 % ; 95 % IC, 5 – 26 % ; p<0,0036). Dans le groupe placebo, 461

décès ont eu une cause cardiovasculaire, contre 399 dans le groupe énalapril (réduction du risque : 18 %, 95 % IC, 6 – 28 % ; $p < 0,002$), en raison principalement d'une diminution du nombre de décès dus à une insuffisance cardiaque évolutive (251 dans le groupe placebo contre 209 dans le groupe énalapril, réduction du risque : 22 %, 95 % IC, 6 – 35 %). Moins de patients sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque aggravée (736 dans le groupe placebo et 613 dans le groupe énalapril ; réduction du risque : 26 % ; 95 % IC, 18 – 34 % ; $p < 0,001$). Sur l'ensemble de l'étude SOLVD, l'énalapril a réduit le risque d'infarctus du myocarde de 23 % (95 % IC, 11-34 % $p < 0,001$) et le risque d'hospitalisation pour angor instable de 20 % (95 % IC, 9 – 29 % ; $p < 0,001$) chez les patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche.

Population pédiatrique

L'expérience concernant l'utilisation chez les enfants > 6 ans atteints d'hypertension est limitée. Lors d'une étude clinique menée chez 110 enfants atteints d'hypertension, âgés de 6 à 16 ans, pesant ≥ 20 kg et présentant un taux de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73 m², les patients pesant < 50 kg ont reçu 0,625, 2,5 ou 20 mg d'énalapril par jour et les patients pesant ≥ 50 kg, 1,25, 5 ou 40 mg d'énalapril par jour. L'administration d'énalapril une fois par jour a fait diminuer la valeur de la pression sanguine à la vallée de manière dépendante de la dose. L'action hypotensive dépendante de la dose de l'énalapril a été cohérente dans tous les sous-groupes (âge, stade Tanner, sexe, ethnie). Cependant, les doses étudiées les plus faibles, à savoir 0,625 mg et 1,25 mg, correspondant en moyenne à 0,02 mg/kg une fois par jour, n'ont pas semblé exercer un effet anti-hypertenseur cohérent. La dose étudiée maximale a été de 0,58 mg/kg (jusqu'à 40 mg) une fois par jour. Le profil des effets indésirables chez l'enfant n'est pas différent de celui observé chez les adultes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'énalapril administré par voie orale est absorbé rapidement, avec des pics de concentration sérique d'énalapril au cours de la première heure. En fonction des quantités trouvées dans l'urine, l'absorption de l'énalapril administré par voie orale est d'environ 60 %. L'absorption d'énalapril administré par voie orale n'est pas affectée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

Après absorption, l'énalapril administré par voie orale est rapidement et en grande partie hydrolysé en énalaprilate, un inhibiteur puissant de l'ECA. Des pics de concentration sérique d'énalaprilate sont atteints 4 heures après l'administration par voie orale d'un comprimé d'énalapril. Après des doses multiples d'énalapril administrées par voie orale, la demi-vie effective de l'énalaprilate est de 11 heures. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, l'état d'équilibre des concentrations sériques d'énalaprilate est atteint après 4 jours de traitement.

Distribution

Dans la fourchette des concentrations pertinentes sur le plan thérapeutique, la liaison de l'énalaprilate aux protéines plasmatiques humaines ne dépasse pas 60 %.

Biotransformation

À l'exception de la transformation en énalaprilate, il n'existe aucune indication que l'énalapril soit métabolisé dans une mesure importante.

Élimination

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

Altération de la fonction rénale

L'exposition à l'énalapril et à l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 40-60 ml/min),

l'ASC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre après administration de 5 mg une fois par jour a été environ deux fois plus élevée que chez les patients à la fonction rénale normale. En cas d'altération grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'ASC était environ 8 fois supérieure. La demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses répétées de maléate d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le temps jusqu'à l'état d'équilibre est prolongé (voir rubrique 4.2). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de la dialyse est de 62 ml/min.

Population pédiatrique

Une étude pharmacocinétique à doses répétées a été réalisée parmi 40 garçons et filles atteints d'hypertension et âgés de 2 mois à 16 ans, après administration quotidienne par voie orale de 0,07 à 0,14 mg/kg de maléate d'énalapril. Par rapport aux données connues chez les adultes, aucune différence importante dans la pharmacocinétique de l'énalaprilate chez les enfants n'a été observée. Les données indiquent une augmentation de l'ASC (normalisée par rapport à la dose selon le poids corporel) avec l'augmentation de l'âge. Cependant, aucune augmentation de l'ASC n'a été observée lorsque les données sont normalisées par rapport à la surface corporelle. À l'état d'équilibre, la demi-vie effective moyenne d'accumulation de l'énalaprilate a été de 14 heures.

Lactation

Après administration d'une dose orale unique de 20 mg à cinq femmes en postpartum, le pic moyen d'énalapril dans le lait était de 1,7 µg/l (extrêmes : de 0,54 à 5,9 µg/l) 4 à 6 heures après la prise. Le pic moyen d'énalaprilate était de 1,7 µg/l (extrêmes : de 1,2 à 2,3 µg/l) ; les pics se sont produits à divers moments sur la période de 24 heures. En utilisant les données relatives aux pics dans le lait, la prise maximale estimée d'un nourrisson exclusivement nourri au sein serait d'environ 0,16 % de la posologie maternelle ajustée en fonction du poids. Une femme qui a pris 10 mg par jour d'énalapril oral pendant 11 mois a présenté des pics d'énalapril dans le lait de 2 µg/l, 4 heures après une prise, et des pics d'énalaprilate de 0,75 µg/l, environ 9 heures après la prise. Les quantités totales d'énalapril et d'énalaprilate mesurées dans le lait pendant la période de 24 heures étaient respectivement de 1,44 µg/l et 0,63 µg/l de lait. Les taux d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables ($< 0,2$ µg/l) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg chez deux autres mères ; les taux d'énalapril n'ont pas été déterminés.

5.3. Données de l'étude de sécurité pré-clinique

L'étude pré-clinique ne révèle pas de danger spécifique pour l'homme, d'après les études classiques de pharmacologie sur la sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a pas d'effet sur la fertilité et la reproduction des rats et qu'il n'est pas tératogène. Lors d'une étude au cours de laquelle des rats femelles ont reçu de l'énalapril avant l'accouplement et pendant la gestation, une incidence accrue de la mortalité des rats a été observée pendant la lactation. La substance traverse le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine se sont révélés fœtotoxiques en tant que classe (provoquant des lésions et/ou des décès chez le fœtus) lorsqu'ils sont administrés pendant le deuxième ou le troisième trimestre.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Enalapril Sandoz 5 mg comprimé :

Hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, hydrogénocarbonate de sodium et talc.

Enalapril Sandoz 20 mg comprimé :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon de maïs, hydrogénocarbonate de sodium, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172) et talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en Aluminium/OPA/Aluminium/PVC:
3 ans.

Flacon en HDPE:
2 ans avant la première ouverture

Conservation après la première ouverture : 6 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette en Aluminium/OPA/Aluminium/PVC:
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacon en HDPE:
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Aluminium/OPA/Aluminium / PVC:
Conditionnements:
Pour 5 mg
10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1, 300 et 500 comprimés.

Pour 20 mg
10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 et 500 comprimés.

Flacons en HDPE munis d'un capuchon à visser en PP avec anneau de sécurité et dessicant:
Conditionnements: 30, 100, 125 et 250 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 MARCHÉ

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens

Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Enalapril Sandoz 5 mg (plaquette): BE213385
Enalapril Sandoz 5 mg (flacon): BE468871
Enalapril Sandoz 20 mg (plaquette): BE213394
Enalapril Sandoz 20 mg (flacon): BE468880

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

Date de première autorisation : juin 2000
Date de dernier renouvellement: 23/11/2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2023