

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Enalapril EG 20 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Excipients à effet connu

Chaque comprimé contient 122,16 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, blancs et plats, présentant un bord biseauté et une barre de cassure d'un côté.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension essentielle, qui ne peut être traitée de manière adéquate par une monothérapie à base d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 1 comprimé par jour.

Traitement diurétique antérieur

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'administration de la dose initiale de Co-énalapril EG ; ce phénomène est plus susceptible de survenir chez les patients qui présentent une déplétion volumique- ou sodique liée à un traitement diurétique antérieur. Le traitement diurétique doit être interrompu pendant 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Co-énalapril EG (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale

Comme la dose initiale d'énalapril dans l'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min et inférieure à 80 ml/min) est comprise entre 5 et 10 mg, Co-énalapril EG n'est pas recommandé comme traitement initial chez ces patients (voir rubrique 4.4). Co-énalapril EG est contre-indiqué chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min.

Population pédiatrique

L'utilisation de Co-énalapril EG n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Voie d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min)
- Anurie
- Antécédents d'œdème angioneurotique associé à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique
- Hypersensibilité aux médicaments dérivés des sulfonamides
- Second et troisième trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance hépatique sévère
- L'association de Co-Enalapril EG à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Association avec le sacubitril/valsartan, en raison du risque accru d'angio-oedème. Ne pas administrer Co-énalapril EG dans les 36 heures suivant la transition depuis/vers le sacubitril/valsartan, un produit contenant un inhibiteur de la néprilysine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibre hydro-électrolytique

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients ayant une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus traités par maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg, une hypotension symptomatique risque surtout de survenir si le patient présente une déplétion volémique, par exemple en cas de traitement par diurétiques, de régime pauvre en sel, de diarrhée ou de vomissements (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez ces patients, les taux sériques d'électrolytes doivent être évalués régulièrement, à des intervalles appropriés. Une prudence particulière sera de rigueur chez les patients atteints de maladie cardiaque ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, chez qui une diminution excessive de la tension artérielle peut donner lieu à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral. Une hypotension symptomatique a été observée chez des patients hypertendus atteints d'insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée.

En cas d'hypotension, il faut allonger le patient sur le dos et, si nécessaire, lui administrer une solution saline par perfusion intraveineuse. Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la prise de doses supplémentaires, qui peuvent généralement être administrées sans difficulté dès que la tension artérielle a augmenté après expansion volémique.

Insuffisance rénale

L'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg ne doit pas être administrée aux patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min et > 30 ml/min) tant que le titrage de l'énalapril n'a pas démontré que la dose présente dans cette formule est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Certains patients hypertendus n'ayant pas de maladie rénale préalable apparente ont développé une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine lorsque l'énalapril a été administré en association à un diurétique (voir rubrique 4.4 Maléate d'énalapril, Insuffisance rénale; Hydrochlorothiazide, Insuffisance rénale). Dans ce cas, le traitement par maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg doit être arrêté. Cette situation peut accroître le risque de sténose sous-jacente des artères rénales (voir rubrique 4.4 Maléate d'énalapril, Hypertension vasculaire rénale).

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

Certaines données indiquent que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (IECA), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA

par l'utilisation combinée d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne devra être administrée que sous la surveillance d'un médecin spécialiste et devra s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

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

Hyperkaliémie

L'association de l'énalapril à un diurétique faiblement dosé ne peut exclure le risque de survenue d'une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 Maléate d'énalapril, Hyperkaliémie).

Lithium

Généralement, l'association de lithium à l'énalapril et à des agents diurétiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Lactose

Les comprimés de Co-Enalapril EG contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose 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 ».

Maléate d'énalapril

Sténose aortique/cardiomyopathie hypertrophique

Comme c'est le cas avec tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'ECA doivent être administrés avec précaution aux patients qui présentent une obstruction de la voie d'éjection ventriculaire gauche. Leur administration doit être évitée en cas de choc cardiogénique et d'obstruction significative du point de vue hémodynamique.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et est principalement survenue chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère ou de maladie rénale sous-jacente, incluant la sténose des artères rénales. Si elle est décelée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale associée au traitement par énalapril est généralement réversible (voir rubriques 4.2 et 4.4. Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide, Insuffisance rénale; Hydrochlorothiazide, Insuffisance rénale).

Hypertension vasculaire rénale

Il existe un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints d'une sténose bilatérale des artères rénales ou d'une sténose de l'artère rénale d'un rein unique sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. Une perte de la fonction rénale peut survenir, ne s'accompagnant que de légères modifications des taux sériques de créatinine. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, en contrôlant la fonction rénale.

Transplantation rénale

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration d'énalapril à des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Par conséquent, le traitement par énalapril n'est pas recommandé.

Patients hémodialysés

L'utilisation d'énalapril n'est pas indiquée chez les patients qui requièrent une dialyse pour insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés par membranes à haut débit (p. ex.: AN 69[®]) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients,

l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'agent antihypertenseur doit être envisagée.

Insuffisance hépatique

Rarement, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA a été associée à un syndrome débutant par une jaunisse cholestatique ou une hépatite et évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome est inconnu. Chez les patients traités par inhibiteurs de l'ECA qui développent une jaunisse ou des élévations marquées des enzymes hépatiques, le traitement par inhibiteur de l'ECA doit être arrêté et une surveillance médicale adéquate est requise (voir rubrique 4.4 Hydrochlorothiazide, Maladie hépatique).

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucun autre facteur de complication, une neutropénie survient rarement. L'énalapril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients atteints de collagénose vasculaire ou traités par immunosuppresseurs, allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de complication, surtout en cas de dysfonction rénale préexistante. Parmi ces patients, certains ont développé des infections sévères ne répondant pas au traitement antibiotique intensif dans quelques cas. Si l'énalapril est administré à ces patients, il est conseillé de contrôler régulièrement le nombre de globules blancs et d'informer les patients qu'ils doivent mentionner tout signe d'infection.

Hyperkaliémie

Des élévations des taux sériques de potassium ont été observées chez certains patients traités par inhibiteurs de l'ECA, dont 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, âge (>70 ans), diabète sucré, événements concomitants (en particulier déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique) une et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (p.ex. spironolactone, éplérénone, triamterène ou amiloride), héparine, triméthoprime ou cotrimoxazole (également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) ou, en particulier, des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Une hyperkaliémie peut provoquer des arythmies sévères, parfois fatales.

Hypoglycémie

Les patients diabétiques traités par des agents antidiabétiques oraux ou de l'insuline et qui commencent un traitement par un inhibiteur de l'ECA doivent être informés du fait qu'ils doivent surveiller étroitement tout signe d'hypoglycémie, surtout pendant le premier mois d'utilisation combinée (voir rubrique 4.4 Hydrochlorothiazide, Effets métaboliques et endocriniens et rubrique 4.5).

Hypersensibilité/ angio-oedème

Un œdème angio-neurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, incluant le maléate d'énalapril. Ce phénomène peut survenir à tout moment du traitement. Dans ce cas, le traitement par maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg doit être arrêté immédiatement et une surveillance adéquate du patient doit être instaurée afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le patient. Même dans les cas où le gonflement ne concerne que la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut se révéler insuffisant.

Des cas fatals dus à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été rapportés très rarement. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont impliqués, les patients risquent de

présenter une obstruction des voies respiratoires, surtout en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont impliqués et qu'il existe un risque d'obstruction des voies respiratoires, il faut administrer immédiatement un traitement adéquat, qui peut inclure l'administration par voie sous-cutanée d'une solution d'épinéphrine 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou la prise de mesures assurant la perméabilité des voies respiratoires.

Une incidence plus élevée d'angio-œdème a été rapportée chez les patients noirs traités par inhibiteurs de l'ECA par rapport aux patients blancs. Cependant, il semble généralement que les noirs présentent un risque accru d'angio-œdème.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir également rubrique 4.3).

Les patients traités en concomitance par un IECA et un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. sacubitril, racécadotril) peuvent avoir un risque accru de développer un angio-œdème (voir rubrique 4.5). L'association de l'énalapril avec le sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.3). Le sacubitril/valsartan doit être instauré au plus tôt 36 heures après la prise de la dernière dose du traitement par énalapril. Si le traitement par sacubitril/valsartan est arrêté, le traitement par énalapril doit être instauré au plus tôt 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Réactions anaphylactoïdes survenant au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptère

Rarement, des patients traités par inhibiteurs de l'ECA pendant une désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes survenant au cours d'une LDL aphasère

Rarement, des patients traités par inhibiteurs de l'ECA pendant une aphasère des lipoprotéines de faible densité (LDL aphasère) par sulfate de dextran ont développé des réactions anaphylactiques potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphasère.

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les inhibiteurs de l'ECA doit être considérée comme faisant partie du diagnostic différentiel de la toux.

Chirurgie/anesthésie

L'énalapril bloque la formation de l'angiotensine II et affecte de ce fait la capacité des patients à subir une chirurgie majeure ou une anesthésie au moyen d'agents induisant une hypotension à compenser via le système rénine-angiotensine. L'hypotension attribuable à ce mécanisme peut être corrigée par expansion volémique (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA ne doivent pas être initiés au cours de la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par l'inhibiteur de l'ECA ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par

inhibiteurs de l'ECA doit être immédiatement arrêté et, si indiqué, un traitement alternatif doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Différences ethniques

Comme c'est le cas avec les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'effet hypotenseur de l'énalapril est apparemment moins efficace chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée de taux faibles de rénine au sein de la population noire hypertendue.

Hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent s'avérer inappropriés chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont égales ou inférieures à 30 ml/min (c.-à-d. en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère) (voir rubrique 4.2 et 4.4 Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide, Insuffisance rénale; Maléate d'énalapril, Insuffisance rénale).

Maladie hépatique

Les thiazides doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive, car des modifications mineures de l'équilibre hydrique et électrolytique peuvent précipiter la survenue d'un coma hépatique (voir rubrique 4.4 Maléate d'énalapril, Insuffisance hépatique).

Effets métaboliques et endocriniens

Le traitement par thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement posologique des agents antidiabétiques incluant l'insuline peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4 Maléate d'énalapril, Hypoglycémie).

Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées au traitement par diurétiques thiazidiques. Cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, les effets rapportés étaient minimes, voire inexistantes. De plus, dans des études cliniques avec 6 mg d'hydrochlorothiazide, aucun effet cliniquement significatif sur le glucose, le cholestérol, les triglycérides, le sodium, le magnésium ou le potassium n'a été rapporté.

Le traitement par thiazides est associé au développement d'une hyperuricémie et/ou d'une goutte chez certains patients. Cet effet sur l'hyperuricémie semble dépendre de la dose et n'est pas cliniquement significatif à la dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide. En outre, l'énalapril peut augmenter le taux urinaire d'acide urique et, donc, atténuer l'effet hyperuricémiant de l'hydrochlorothiazide.

Comme c'est le cas chez tout patient suivant un traitement par diurétiques, les taux sériques d'électrolytes doivent être évalués régulièrement, à des intervalles adéquats.

Les thiazides (dont l'hydrochlorothiazide) peuvent causer un déséquilibre hydrique ou électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes avant-coureurs d'un déséquilibre hydrique ou électrolytique sont: bouche sèche (xérostomie), soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements.

Même si une hypokaliémie peut se développer au cours de l'utilisation de diurétiques thiazidiques, un traitement concomitant par énalapril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est maximal atteints de cirrhose du foie, chez les patients dont la diurèse est nettement accrue, chez les patients dont l'apport oral d'électrolytes est insuffisant et chez les patients traités de façon concomitante par des corticoïdes ou d'ACTH (voir rubrique 4.5).

Par temps chaud, une hyponatrémie peut survenir chez les patients œdémateux. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite habituellement aucun traitement.

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une augmentation intermittente et légère des taux sériques de calcium en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie marquée peut constituer la preuve d'un hyperparathyroïdisme latent. Il faut arrêter l'administration de thiazides avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

Il a été démontré que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut provoquer une hypomagnésémie.

Affections oculaires

Epanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

Les médicaments à base de sulfonamide ou de dérivés de sulfonamide peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique donnant lieu à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, une myopie transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent la survenue soudaine d'une perte d'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement. Non traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise du médicament dès que possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide doit éventuellement être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les antécédents d'allergie au sulfamide ou à la pénicilline font partie des facteurs de risque de développement d'un glaucome aigu à angle fermé.

Test anti-dopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut provoquer un résultat analytique positif lors d'un test anti-dopage.

Hypersensibilité

Des réactions de sensibilité peuvent survenir chez les patients qui prennent des thiazides, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux systémique ont été rapportées lors de l'utilisation de thiazides.

Cancer de la peau non mélanome

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'hydrochlorothiazide pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'hydrochlorothiazide peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

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

Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale

aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Autres agents antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut provoquer une réduction supplémentaire de la tension artérielle.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées durant l'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut entraîner une augmentation supplémentaire des taux de lithium et accroître le risque de toxicité au lithium avec des inhibiteurs de l'ECA.

L'utilisation concomitante de maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg et de lithium n'est pas recommandée. Néanmoins, si ce traitement combiné s'avère nécessaire, les taux sériques de lithium doivent être surveillés attentivement (voir rubrique 4.4).

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

Les 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 antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, des IECA ou des diurétiques peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Les AINS (y inclus les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'ECA exercent un effet supplémentaire sur l'augmentation des taux sériques de potassium et peuvent provoquer une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale compromise (tels que les patients âgés ou présentant une déplétion volémique, incluant les patients qui suivent un traitement par diurétiques).

Par conséquent, ce type d'association doit être administrée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est compromise.

Maléate d'énalapril

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 enalapril. 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 de enalapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, 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 du enalapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

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

Héparine

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

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur par de fortes doses de diurétiques peut provoquer une déplétion volémique et un risque d'hypotension lorsque le traitement par énalapril est instauré (voir rubriques 4.2 et 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits en cas d'arrêt du diurétique ou d'augmentation du volume ou de la prise de sel.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une réduction supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, agents hypoglycémisants oraux) peut renforcer l'effet hypoglycémiant et induire un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semblait plus probable lors des premières semaines du traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β -bloquants

L'énalapril peut être administré en toute sécurité en association à l'acide acétylsalicylique (aux posologies cardiologiques), aux thrombolytiques et aux β -bloquants.

Sels d'or

Des réactions nitroïdes (dont les symptômes incluent des bouffées vasomotrices du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont rarement été rapportées chez des patients suivant un traitement par des sels d'or injectables (aurothiomalate sodique) et un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA, dont l'énalapril.

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

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).

Inhibiteurs de la néprilysine

Les patients traités en concomitance par un IECA et un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. sacubitril, racécadotril) peuvent avoir un risque accru de développer un angio-œdème (voir rubrique 4.4). L'utilisation concomitante d'énalapril et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée car l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'ECA peut augmenter le risque d'angio-œdème. Le sacubitril/valsartan doit être instauré au plus tôt 36 heures après la prise de la dernière dose du traitement par énalapril. Le traitement par énalapril doit débuter au plus tôt 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.4.).

Hydrochlorothiazide

Myorelaxants non dépolarisants

Les thiazides peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine.

Alcool, barbituriques ou analgésiques opioïdes

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir (voir rubrique 4.5).

Antidiabétiques (agents oraux et insuline)

Une ajustement posologique de l'antidiabétique peut s'avérer nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Résines de colestyramine et de colestipol

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques de résines de colestyramine ou de colestipol lient l'hydrochlorothiazide et réduisent son absorption dans les voies gastro-intestinales jusqu'à 85% et 43% respectivement.

Allongement de l'intervalle QT (p. ex.: quinidine, procaïnamide, amiodarone, sotalol) et autres médicaments associés à la torsade de pointe.

Risque aigue de torsade de pointe.

Glycosides digitaliques

L'hypokaliémie peut sensibiliser ou exagérer la réponse du cœur aux effets toxiques des digitaliques (p. ex.: augmentation de l'irritabilité ventriculaire).

Corticostéroïdes, ACTH

Intensification de la déplétion électrolytique, en particulier hypokaliémie

Diurétiques kaliurétiques (p. ex.: furosémide), carbénoxolone ou abus de laxatifs

L'hydrochlorothiazide peut augmenter la perte de potassium et/ou de magnésium.

Amines pressives (p. ex.: noradrénaline)

L'effet des amines pressives peut être diminué (voir rubrique 4.5).

Cytostatiques (p. ex.: cyclophosphamide, méthotrexate)

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseifs.

Patients pédiatriques

Les études sur les interactions n'ont été menées que chez les adultes.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Inhibiteurs de l'ECA:

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée durant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de tératogénicité après l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. A moins que le traitement par inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse.

Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par inhibiteurs de l'ECA doit être immédiatement arrêté, et si indiqué, un traitement alternatif débuté.

L'exposition à un inhibiteur de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification

des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

Un oligoamnios maternel, correspondant probablement à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, a été observé ; il peut entraîner des contractures des membres, des malformations crânio-faciales et un développement pulmonaire hypoplasique.

En cas d'exposition à un inhibiteur de l'ECA à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et le crâne.

Les nourrissons des mères traitées par inhibiteurs de l'ECA seront étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

L'expérience en matière de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse, en particulier lors du premier trimestre est limitée. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide passe le placenta. Etant donné son mécanisme d'action pharmacologique, l'hydrochlorothiazide peut, durant le deuxième et troisième trimestre compromettre la perfusion foeto-placentaire et entraîner des effets chez le fœtus et le nouveau-né, tels que ictéris, troubles de l'équilibre électrolytique et thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisé dans le traitement d'un œdème gestationnel, d'une hypertension gestationnelle ou d'une pré-éclampsie, en raison du risque d'une diminution du volume plasmatique et d'une hypoperfusion placentaire sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne sera pas utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans des situations rares où aucun autre traitement n'était efficace.

Allaitement

Enalapril:

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas pertinentes au niveau clinique, l'utilisation de Co-Enalapril EG lors de l'allaitement est déconseillée pour les nourrissons prématurés et durant les premières semaines après l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux ainsi que du manque de suffisamment d'expérience clinique. Lorsqu'il s'agit d'un bébé plus âgé, l'utilisation de Co-Enalapril EG chez une mère qui allaite, peut être prise en considération, si ce traitement s'avère nécessaire pour la mère et à condition que l'enfant soit observé au niveau des effets indésirables.

Hydrochlorothiazide:

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités.

Les thiazides à hautes doses causant une diurèse intense, peuvent inhiber la production du lait.

L'utilisation de Co-Enalapril EG durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Co-Enalapril EG est utilisé durant l'allaitement, les doses doivent être maintenues à la quantité la plus faible possible.

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

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il y a lieu de tenir compte du fait que des vertiges ou une lassitude peuvent survenir occasionnellement (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Le maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide est habituellement bien toléré. Dans les études cliniques, les effets indésirables se sont généralement avérés légers et transitoires et n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude clinique menée avec l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide étaient les maux de tête et la toux.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide, avec l'énalapril seul ou avec l'hydrochlorothiazide seul, soit au cours des études cliniques, soit après la mise sur le marché du médicament :

Tableau 1. Effets indésirables du maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/ 10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</i>						cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde).
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			Anémie (y compris anémie aplasique et hémolytique).	Neutropénie, baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.		
<i>Affections endocriniennes</i>						syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH).
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Hypokaliémie, augmentation des taux de cholestérol, augmentation des taux de triglycérides, hyperuricémie	Hypoglycémie (voir rubrique 4.4), Hypomagnésémie, goutte**.	Augmentation de la glycémie.	Hypercalcémie (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/ 10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections du système nerveux et affections psychiatriques</i>		Céphalées, dépression, syncope, altération du goût.	Confusion, somnolence, insomnies, nervosité, paresthésie, vertige, diminution de la libido**.	Rêves anormaux, troubles du sommeil, parésie (due à une hypokaliémie).		
<i>Affections oculaires</i>	Vision floue.					Epanchement choroïdien, myopie transitoire, glaucome aigu à angle fermé.
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			Acouphènes			
<i>Affections cardiaques et affections vasculaires</i>	Sensation vertigineuse.	Hypotension, hypotension orthostatique, arythmies, angine de poitrine, tachycardie.	Bouffée congestive, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral*, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4).	Phénomène de Raynaud.		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Toux.	Dyspnée.	Rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme.	Infiltrats pulmonaires, détresse respiratoire (y compris pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire), rhinite, alvéolite allergique /pneumonie éosinophile.		

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/ 10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées.	Diarrhée, douleur abdominale.	Iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, Irritation gastrique, sécheresse buccale, ulcère gastro-duodéal, flatulences**.	Stomatite/ulcérations aphteuses, glossite.	Angio-œdème Intestinal.	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Insuffisance hépatique, nécrose hépatique (peut être fatale), hépatite - soit hépatocellulaire, soit cholestatique, ictère, cholécystite (en particulier chez les patients présentant une cholélithiase préexistante).		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Rash (exanthème), hypersensibilité/ œdème de Quincke : des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4).	Diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie.	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrolyse épidermique toxique, purpura, lupus érythémateux cutané, érythrodermie, pemphigus.		Une association de symptômes a été rapportée, pouvant inclure un ou plusieurs signes suivants : fièvre, sérosité, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/ arthrite, anticorps antinucléaires (AAN) positifs, élévation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, éosinophilie et leucocytose. Rash,

						Une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Crampes musculaires***.	Arthralgie**.			
Affections du rein et des voies urinaires			Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale, protéinurie.	Oligurie, néphrite interstitielle.		
Affections des organes de reproduction et du sein			Impuissance.	Gynécomastie.		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie.	Douleur thoracique, fatigue.	Malaise, fièvre.			
Investigations		Hyperkaliémie, élévations de la créatininémie.	Augmentations de l'urée sanguine, hyponatrémie.	Elévations des enzymes hépatiques, élévations de la bilirubinémie.		

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

** Uniquement avec des doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg et 25 mg.

*** L'incidence des crampes musculaires est fréquente pour les doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg et de 25 mg, tandis que cet événement est peu fréquent pour les doses d'hydrochlorothiazide de 6 mg.

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage par maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg. Le traitement est symptomatique et de soutien. Le traitement par maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg doit être arrêté et le patient doit être surveillé attentivement. Les mesures suggérées incluent l'induction de vomissements, l'administration de charbon activé et d'un laxatif si l'ingestion est récente, ainsi que la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique et de l'hypotension à l'aide des procédures établies.

Maléate d'énalapril

Les principales caractéristiques du surdosage rapportées à ce jour sont une hypotension marquée débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, concomitante avec un blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Les symptômes associés à un surdosage par inhibiteurs de l'ECA peuvent inclure: choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux. Des taux sériques d'énalaprilate 100 à 200 fois supérieurs à ceux habituellement observés lors de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion de 300 mg et de 440 mg de maléate d'énalapril, respectivement.

Le traitement recommandé du surdosage consiste en une perfusion intraveineuse de solution saline. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en position de choc. S'il est disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril (p. ex.: vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les taux sériques d'électrolytes et les concentrations de créatinine doivent être surveillés en permanence.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus fréquemment observés sont ceux de la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et d'une déshydratation causée par une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante de digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: IECA (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), associations, Enalapril et des diurétiques

Code ATC: C09B A02.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Maléate d'Enalapril/Hydrochlorothiazide 20 mg/12,5 mg est une formulation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (maléate d'énalapril) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide), qui est efficace pour traiter l'hypertension.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase, qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictive. 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 conduit à une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (sous l'effet de la suppression du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et à une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur qui augmente l'activité de la rénine plasmatique. Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des thiazides n'est pas connu. L'hydrochlorothiazide n'affecte généralement pas la pression artérielle normale.

Le maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide exerce des activités antihypertensives et diurétiques. Le maléate d'énalapril et l'hydrochlorothiazide ont été utilisés seuls et en concomitance pour le traitement de l'hypertension. Bien que la dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide seul ne produise pas d'effet antihypertenseur cliniquement significatif par rapport au placebo, lorsque cette dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide est associée à l'énalapril, un effet cliniquement synergique est obtenu sur la pression artérielle. L'effet sur la réduction de la pression artérielle est significativement plus important que celui observé avec l'orsque l'énalapril est administré seul. De plus, l'effet antihypertenseur du maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide s'est maintenu pendant au moins 24 heures.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, l'énalapril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle que joue de ce blocage dans les effets thérapeutiques de l'énalapril reste à élucider.

Mécanisme d'action

Bien que l'on pense que le mécanisme antihypertenseur de l'énalapril résulte principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril exerce également un effet antihypertenseur chez les patients hypertendus présentant de taux faibles de rénine.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'énalapril chez les patients hypertendus entraîne une diminution de la pression artérielle à la fois en position couchée et debout, sans augmentation significative de la fréquence cardiaque.

L'hypotension posturale symptomatique est peu fréquente. Chez certains patients, l'obtention d'une pression artérielle optimale peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal du traitement par le maléate d'énalapril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle.

L'inhibition efficace de l'activité de l'ECA se produit habituellement 2 à 4 heures après l'administration orale d'une dose individuelle d'énalapril. L'effet antihypertensif apparaît généralement au bout d'une heure, le pic de réduction de la pression artérielle étant atteint 4 à 6 heures après l'administration. La durée de l'effet est liée à la dose. Cependant, aux doses recommandées, il a été démontré que les effets antihypertenseurs et hémodynamiques se maintiennent pendant au moins 24 heures.

Dans les études hémodynamiques menées avec l'énalapril chez des patients souffrant d'hypertension essentielle, la réduction de la pression artérielle s'est accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique, avec une augmentation du débit cardiaque et peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. L'administration de maléate d'énalapril a entraîné une augmentation du débit sanguin rénal ; le taux de filtration glomérulaire est quant à lui resté inchangé. Aucun signe de rétention sodique ou hydrique n'a été observé. Toutefois, chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire était faible avant le traitement, ce taux a généralement augmenté.

Le traitement antihypertenseur par énalapril entraîne une régression significative de l'hypertrophie du ventricule gauche, avec préservation de la performance systolique du ventricule gauche.

L'effet de l'association à dose fixe d'énalapril/hydrochlorothiazide sur la morbidité et la mortalité n'a pas été étudié.

Double blocage

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

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

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

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

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

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

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'hydrochlorothiazide (dose cumulative $\geq 50\,000$ mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95%: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95%: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'hydrochlorothiazide: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95%: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le maléate d'énalapril oral est rapidement absorbé, les concentrations sériques maximales d'énalapril étant atteintes en une heure. Sur la base de la récupération urinaire, le degré d'absorption de l'énalapril à partir du maléate d'énalapril oral est d'environ 60 %. L'absorption de l'énalapril oral n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

Après absorption, l'énalapril oral est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Les concentrations sériques maximales d'énalaprilate sont atteintes 3 à 4 heures après l'administration d'une dose orale de maléate d'énalapril. Les principaux composants dans l'urine sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose, ainsi que l'énalapril intact. À l'exception de la conversion en énalaprilate, aucune donnée n'indique un métabolisme significatif de l'énalapril. Le profil de concentrations sériques de l'énalaprilate présente une phase terminale prolongée, apparemment associée à la liaison à l'ECA. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après quatre jours de traitement. L'ampleur de l'absorption et de l'hydrolyse de l'énalapril sont similaires pour les différentes doses de l'intervalle thérapeutique recommandé.

Distribution

Dans l'intervalle 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 conversion en énalaprilate, aucune donnée n'indique un métabolisme significatif de l'énalapril. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par les reins.

Élimination

L'excrétion de l'énalaprilat s'effectue principalement par voie rénale. Les principaux composants dans l'urine sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose, ainsi que l'énalapril intact (environ 20 %). L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais est éliminé rapidement par les reins. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée dans les 24 heures.

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et à l'énalaprilate est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 40 et 60 ml/min), l'ASC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre était 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 \leq 30 ml/min), l'ASC a été multipliée d'un facteur 8 environ. La demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples de maléate d'énalapril est prolongée à ce stade d'insuffisance rénale, et le temps jusqu'à l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2.). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de dialyse est de 62 ml/min.

Allaitement

Après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg à cinq femmes en post-partum, la concentration maximale moyenne d'énalapril dans le lait était de 1,7 μ g/L (intervalle de 0,54 à 5,9 μ g/L) 4 à 6 heures après l'administration de la dose. La concentration maximale moyenne d'énalaprilate était de 1,7 μ g/L (intervalle de 1,2 à 2,3 μ g/L) ; les pics sont survenus à divers moments au cours de la période de 24 heures. Sur la base des données relatives aux concentrations maximales dans le lait, l'apport maximal estimé d'un nourrisson nourri exclusivement au sein serait d'environ 0,16 % de la dose maternelle ajustée au poids. Chez une femme qui prenait de l'énalapril oral à raison de 10 mg par jour depuis 11 mois, les taux maximaux d'énalapril dans le lait étaient de 2 μ g/L 4 heures après la dose et les taux maximaux d'énalaprilat étaient de 0,75 μ g/L environ 9 heures après la dose. La quantité totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait pendant la période de 24 heures était respectivement de 1,44 μ g/L et de 0,63 μ g/L de lait.

Les taux d'énalapril dans le lait étaient indétectables ($<$ 0,2 μ g/L) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg chez deux mères ; les taux d'énalapril n'ont pas été déterminés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Des études de toxicité sur les fonctions de reproduction réalisées chez le rat suggèrent que l'énalapril n'exerce aucun effet sur la fertilité et la capacité de reproduction, et qu'il n'est pas tératogène. Lors d'une étude réalisée chez des rats femelles traités avant l'accouplement et durant la gestation, on a observé une augmentation de l'incidence des décès des jeunes rats durant l'allaitement.

Il s'avère que le composé traverse la barrière placentaire et s'élimine dans le lait maternel. En tant que classe, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine se sont avérés être fœtotoxiques (causant des lésions et/ou la mort du fœtus) lorsqu'ils sont administrés au cours du deuxième ou du troisième trimestre.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hémato-encéphalique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon prégélatinisé
Talc
Carbonate d'hydrogène de sodium
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Aluminium/OPA laminé/PVC.
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 200 et 250 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE242715

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

Date de première autorisation: 16/12/2002

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2022.

Résumé des caractéristiques du produit

Date de mise à jour du texte : 07/2022.