

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Renitec 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 notoire :

Chaque comprimé contient 141,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le Co-Renitec est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les patients qu'il convient de traiter par une association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un diurétique, c'est la raison pour laquelle le Co-Renitec n'est donc pas destiné au traitement initial (voir rubrique 4.2 *Posologie et mode d'administration*).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Idéalement la posologie du Co-Renitec sera décidée sur base des posologies déterminées pour chacun des composants et en particulier sur la posologie pratiquée pour le composant maléate d'énalapril (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Hypertension

La posologie habituelle est d'un comprimé de Co-Renitec administré une fois par jour.

Exceptionnellement la dose peut être augmentée à deux comprimés administrés en une seule prise.

En cas de traitement antérieur par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut se produire après la première dose de Co-Renitec; elle est plus susceptible de se produire chez des patients qui présentent une déplétion en volume ou en sel résultant de leur traitement antérieur par diurétiques. C'est pourquoi le traitement par diurétiques sera arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Co-Renitec.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être adéquats chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine atteignent 30 ml/min ou moins (c-à-d en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère).

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 30 ml/min et < 80 ml/min, on n'administrera le Co-Renitec qu'après détermination de la posologie de chacun des composants. La posologie initiale de maléate d'énalapril recommandée lorsque celui-ci est utilisé seul dans

l'insuffisance rénale légère est de 5 à 10 mg (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Hypertension rénovasculaire

Chez les patients souffrant d'hypertension rénovasculaire, on n'administrera le Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg que si la détermination de la posologie de chacun des composants met en évidence des doses qui correspondent aux quantités qui se trouvent dans le comprimé de Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg.

Chez les patients souffrant d'hypertension rénovasculaire, on surveillera attentivement la fonction rénale pendant la période d'adaptation posologique (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*).

Population pédiatrique

Co-Renitec ne doit pas être utilisé chez les enfants compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'œdème angioneurotique lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA.
- Oedème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).
- Anurie.
- Hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés de la sulfonamide.
- L'administration concomitante de Co-Renitec avec 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).
- L'utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Co-Renitec ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide

Patients ayant une insuffisance cardiaque associée

Co-Renitec ne peut pas être administré en début de traitement chez des patients hypertendus et ayant une insuffisance cardiaque associée car une posologie plus faible d'énalapril est recommandée chez ces patients.

Double blocage du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

Il est établi que l'utilisation concomitante d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren augmente le risque l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par co-administration d'un IEC, d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou de l'aliskiren n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la

fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Maléate d'énalapril

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par l'énalapril, une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir si le patient présente une déplétion hydrique préalable, par exemple en cas de traitement par diurétique, de régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements (voir rubrique 4.5 *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction* et 4.8 *Effets indésirables*). Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée. Elle est le plus susceptible de survenir chez ceux présentant les stades les plus sévères d'insuffisance cardiaque, comme le montre l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, l'existence d'une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, le traitement doit être débuté sous surveillance médicale et les patients doivent être suivis étroitement chaque fois que la dose d'énalapril et/ou de diurétique est ajustée. Des mesures similaires peuvent être prises chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou ayant eu des accidents vasculaires cérébraux, patients chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension survient, le patient doit être mis en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, lesquelles peuvent être données habituellement sans difficulté une fois la pression artérielle remontée après l'expansion volumique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec l'énalapril. Cet effet est attendu et n'est habituellement pas une raison pour arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de l'énalapril peuvent être nécessaires.

Sténose aortique ou de la valve mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'ECA doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une obstruction valvulaire du ventricule gauche et une obstruction à l'éjection et doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamique significative.

Altération de la fonction rénale

En cas d'altération rénale (clairance de la créatinine <80 ml/min) la posologie initiale d'énalapril sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir rubrique 4.2 *Posologie et mode d'administration*) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Le contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale lorsqu'elle est associée à un traitement par l'énalapril est habituellement réversible.

Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l'énalapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être

nécessaires. Cette situation devra évoquer la possibilité d'une sténose sous-jacente des artères rénales (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Hypertension rénovasculaire*).

Hypertension rénovasculaire

Il y a un risque accru d'hypertension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose sur rein fonctionnellement unique sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. La perte de la fonction rénale peut survenir avec seulement des modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses, une augmentation progressive de la posologie, et un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale

Il n'y a aucune expérience concernant l'administration d'énalapril chez des patients ayant une transplantation rénale récente. Par conséquent le traitement par l'énalapril n'est pas recommandé.

Insuffisance hépatique

Rarement, des inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et évoluant jusqu'à une nécrose hépatique fulminante et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'inhibiteur de l'ECA. et recevoir un suivi médical approprié.

Neutropénie/Agranulocytose

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA. Chez des patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de complication, la neutropénie survient rarement. L'énalapril sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant une collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par l'allopurinol ou la procainamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement s'il y a une fonction rénale altérée pré-existante. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans certains cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si l'énalapril est utilisé chez de tels patients, un contrôle périodique du nombre de leucocytes est conseillé et les patients doivent être avertis de signaler tout signe d'infection.

Hypersensibilité/oedème angioneurotique

Un oedème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, y compris l'énalapril. Ceci peut se produire n'importe quand pendant le traitement. Dans de tels cas, l'administration de l'énalapril sera immédiatement arrêtée et on instaurera une surveillance adéquate du patient, de manière à s'assurer de la disparition complète des symptômes avant d'arrêter la surveillance. Même dans les cas où l'on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation prolongée car, un traitement par antihistaminique et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.

Des issues fatales ont été très rarement rapportées, à la suite d'un angio-oedème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes. Lorsqu'il y a oedème de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, on prendra rapidement les mesures thérapeutiques adéquates telles que l'injection sous-cutanée d'adrénaline à 1:1 000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures pour assurer le maintien des voies aériennes.

Les patients ayant une couleur de peau noire présentent un risque accru de développer un oedème angioneurotique en association avec des inhibiteurs de l'ECA, par rapport aux patients ayant une autre couleur de peau.

Les patients ayant un antécédent d'oedème de Quincke non-lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'oedème de Quincke sous inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.3 *Contre-indications*).

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

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

Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation avec du venin d'hyménoptère

Rarement, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA pendant une cure de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont eu des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions ont été évitées en arrêtant le traitement par inhibiteurs de l'ECA avant chaque cure de désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes pendant une LDL-aphérèse

Rarement, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA pendant une LDL (lipoprotéines de faible densité)-aphérèse avec du sulfate de dextran ont eu des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions ont été évitées en arrêtant le traitement par inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse.

Patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (par exemple, AN 69) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de médicament antihypertenseur.

Patients diabétiques

Chez des patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, un contrôle de la glycémie sera effectué étroitement pendant le premier mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.5 *Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction, Antidiabétiques*).

Toux

L'apparition d'une toux a été décrite lors de l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il s'agit typiquement d'une toux non-productive, persistante et qui disparaît à l'arrêt du traitement. Il convient d'envisager la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA parmi les diagnostics différentiels de la toux.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II

secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par le remplissage vasculaire.

Hyperkaliémie

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

Lithium

L'association de lithium et d'énalapril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5 *Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction, Lithium*).

Grossesse

Le traitement par des inhibiteurs de l'ECA ne peut pas être commencé durant la grossesse. À moins qu'une thérapie continue avec des inhibiteurs de l'ECA soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent être orientées vers des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, tout traitement par des inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement, et, si cela est opportun, une thérapie alternative doit être entamée (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Allaitement

L'utilisation de l'énalapril n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Différences ethniques

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients ayant une couleur de peau noire que chez les autres, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de concentrations de rénine basses dans la population hypertendue ayant une couleur de peau noire.

Hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale

Les thiazides peuvent ne pas être les diurétiques les plus appropriés en cas d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min.

Insuffisance hépatique

Les thiazides seront utilisés avec précaution chez les patients présentant des altérations de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, étant donné que des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter l'apparition d'un coma hépatique.

Chirurgie/anesthésie

Les thiazides peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par thiazides peut altérer la tolérance glucidique. Une adaptation de la posologie des médicaments antidiabétiques y compris l'insuline, peut s'avérer nécessaire.

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion du calcium. Ils peuvent provoquer une élévation intermittente et peu importante de la calcémie. L'apparition d'une hypercalcémie majeure peut être le signe d'une hyperparathyroïdie non identifiée. L'administration de thiazides doit être arrêtée avant l'exécution de tests explorant la fonction parathyroïdienne.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut s'accompagner d'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides ; cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide contenue dans Co-Renitec, il n'a été rapporté qu'un effet minimal, voire pas d'effet.

Les thiazides peuvent précipiter l'apparition d'une hyperuricémie et/ou l'apparition de goutte. L'effet sur l'hyperuricémie paraît être lié à la dose, et n'est pas cliniquement significatif à la dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide. Néanmoins l'énalapril est susceptible d'augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique et donc d'atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.

Troubles oculaires

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome aigu secondaire à angle fermé :

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures à quelques semaines suivant le début du traitement. Le glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte permanente de la vision. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise de médicament le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides pourraient être envisagés si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Co-Renitec doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez des patients recevant des thiazides, que ces patients présentent ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée 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 rubrique 4.8).

Lactose

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

Sodium

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

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

Maléate d'énalapril

Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

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

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

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Co-Renitec. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de Co-Renitec 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 Co-Renitec 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 préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (voir rubrique 4.4 *Mises en garde et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Hypotension symptomatique*). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique ou en augmentant le volume ou l'apport en sel.

Autres médicaments antihypertenseurs

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

Lithium

Des augmentations des concentrations sériques de lithium et une toxicité réversibles ont été observées lors de la co-administration de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité avec les inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante d'énalapril et de lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium sera effectué (voir rubrique 4.4 *Mises en garde et précautions d'emploi*).

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques/Narcotiques

L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4 *Mises en garde et précautions d'emploi*).

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

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (les inhibiteurs de la COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertenseurs. Ainsi, l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA peut être atténué par les AINS, y compris par les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2.

Les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2 et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'ECA exercent un effet additif sur l'augmentation du potassium sérique et peuvent entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée (tels que les sujets âgés ou les patients déshydratés, y compris les patients traités par des diurétiques).

Sels d'or

Chez des patients traités de façon concomitante par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et des inhibiteurs de l'ECA dont l'énalapril, des réactions nitroïdes (symptômes incluant rougeur de la face, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés dans de rares cas.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA. (voir rubrique 4.4)

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteur de l'ECA et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus souvent dans les premières semaines de la co-administration et chez des patients ayant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Alcool

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

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β -bloquants

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

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

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

Hydrochlorothiazide

Des interactions peuvent se produire lorsque les médicaments suivants sont administrés en même temps que les diurétiques thiazidiques :

Alcool, barbituriques, drogues : sont susceptibles d'aggraver une hypotension orthostatique.

Médicaments antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insuline) : une adaptation de la posologie des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Résines échangeuses d'anions (cholestyramine et colestipol)

L'absorption d'hydrochlorothiazide est diminuée en présence de résines échangeuses d'anions. La cholestyramine et le colestipol se lient à l'hydrochlorothiazide, même après une simple dose, et en diminuent la résorption depuis le tractus gastro-intestinal de respectivement 85 et 43%.

Corticostéroïdes - ACTH : augmentent la déplétion en électrolytes et accentuent en particulier l'hypokaliémie.

Les amines pressives (ex. l'adrénaline) : leur action peut être diminuée mais pas au point de rendre leur administration inutile.

Myorelaxants non dépolarisants : les thiazides peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse (voir section 4.4). L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Des preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suivant une exposition à des inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de grossesse n'ont pas été concluantes; une légère augmentation des risques congénitaux ne peut toutefois être exclue. A moins qu'une thérapie continue avec des inhibiteurs de l'ECA soit considéré comme essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent être orientées vers des traitements antihypertenseurs alternatifs qui ont un profil de sécurité établi pour une utilisation durant la grossesse.

Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et, si cela est opportun, une thérapie alternative doit être entamée.

Une exposition aux inhibiteurs de l'ECA durant les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres est connue pour entraîner une fœtotoxicité humaine (baisse de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Oligohydramnios maternelle, indiquant probablement une

fonction rénale réduite chez le fœtus ont été rapportés et peuvent entraîner des contractures des membres, des malformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Si une exposition à des inhibiteurs de l'ECA a eu lieu à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est recommandée.

Les enfants en bas âge dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA doivent être surveillés de près pour l'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'expérience est limitée en matière d'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets indésirables fœtaux et néonataux comme de l'ictère, des troubles de la balance électrolytique et de la thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne peut pas être utilisé pour des œdèmes gestationnels, de l'hypertension gestationnelle ou de la pré-éclampsie, en raison du risque de diminution du volume de plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur le cours de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne peut pas être utilisé en cas d'hypertension essentielle chez des femmes enceintes, excepté dans de rares situations où l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées montrent des concentrations très faibles dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations semblent être sans importance d'un point de vue clinique, l'utilisation du Co-Renitec durant l'allaitement n'est pas recommandée, à cause du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux, et parce qu'il n'y a pas suffisamment d'expérience clinique.

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

En cas de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines, la survenue occasionnelle d'étourdissements ou de lassitude doit être prise en considération.

4.8 Effets indésirables

Maléate d'énalapril - Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril - hydrochlorothiazide sont :

[Très fréquent (>1/10); Fréquent (>1/100, <1/10); Peu fréquent (>1/1 000, <1/100); Rare (>1/10 000, <1/1 000); Très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare : diminutions de l'hémoglobine, diminutions de l'hématocrite

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent: hyperglycémie, hyperuricémie, goutte, hypokaliémie

Affections psychiatriques et du système nerveux :

Très fréquent: étourdissements

Fréquent: insomnie, paresthésie, céphalées, diminution de la libido

Peu fréquent: nervosité, somnolence, vertige

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: tintements d'oreilles

Affections cardiaques:

Fréquent: des effets orthostatiques y compris l'hypotension, syncope

Peu fréquent: douleurs thoraciques, hypotension non-orthostatique, palpitations, tachycardie

Affections endocriniennes

Très rare: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Fréquent: toux

Peu fréquent: dyspnée

Affections gastro-intestinales :

Fréquent: nausées, diarrhée, vomissements

Peu fréquent: dyspepsie, douleurs abdominales, constipation, flatulence, sécheresse de la bouche

Rare: pancréatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent: rash, diaphorèse, hypersensibilité/œdème angioneurotique : un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)

Rare: prurit, syndrome de Stevens Johnson

Une association de symptômes a été rapportée qui peut associer certains ou l'ensemble des signes suivants : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Un rash, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: spasmes musculaires à des doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg et 25 mg, comme dans le Co-Renitec.

Peu fréquent: arthralgie, spasmes musculaires à des doses d'hydrochlorothiazide de 6 mg .

Affections du rein et des voies urinaires :

Rare: dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquent: impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent: fatigue, asthénie

Investigations

Peu fréquent: augmentations de l'urée sanguine, augmentations de la créatinine sérique

Rare: élévations des enzymes hépatiques, élévations de la bilirubine sérique, hyperkaliémie

Maléate d'énalapril

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

[Très fréquent (>1/10); Fréquent (>1/100, <1/10); Peu fréquent (>1/1 000, <1/100); Rare (>1/10 000, <1/1 000); Très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)]

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent: anémie (y compris aplasique et hémolytique)

Rare: neutropénie, diminutions de l'hémoglobine, diminutions de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopenie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent: hypoglycémie (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Patients diabétiques*)

Affections psychiatriques et du système nerveux :

Fréquents : céphalées, dépression

Peu fréquent: confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésie, vertige

Rare: anomalies du rêve, troubles du sommeil

Affections oculaires :

Très fréquent: vision trouble

Affections cardiaques:

Très fréquents : étourdissements

Fréquents : hypotension (y compris hypotension orthostatique), syncope, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*), douleurs thoraciques, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie

Peu fréquent: hypotension orthostatique, palpitations

Rare: syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très fréquent: toux

Fréquent: dyspnée

Peu fréquent: rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme

Rare: infiltrats pulmonaires, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent: nausées

Fréquent: diarrhée, douleurs abdominales, dysgueisie

Peu fréquent: iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastro-duodéal

Rare: stomatite/ulcérations aphteuses, glossite

Très rares : œdème angioneurotique intestinal

Affections hépato-biliaires :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent: rash, hypersensibilité/œdème angioneurotique : Un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté (voir 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*)

Peu fréquent: diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie

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

Une association de symptômes a été rapportée qui peut associer certains ou l'ensemble des signes suivants : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose. Un rash, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent: dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie

Rare: oligurie

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent: impuissance

Rare: gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent: asthénie

Fréquent: fatigue

Peu fréquent: crampes musculaires, bouffées vasomotrices, bourdonnements d'oreille, malaise, fièvre

Investigations

Fréquent: hyperkaliémie, augmentations de la créatinine sérique

Peu fréquent: augmentations de l'urée sanguine, hyponatrémie

Rare: élévations des enzymes hépatiques, élévations de la bilirubine sérique

Hydrochlorothiazide

Les effets indésirables rapportés avec l'hydrochlorothiazide sont :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes).

Fréquence indéterminée: cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

Infections et infestations:

sialoadénite

Affections hématologiques et du système lymphatique :

leucopénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique

Affections du système immunitaire

réactions anaphylactiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

déséquilibre électrolytique, incluant hyponatrémie

Affections psychiatriques et du système nerveux :

agitation

Affections oculaires :

vision trouble transitoire, xanthopsie

Fréquence indéterminée: épanchement choroidien

Affections vasculaires :

angiite nécrotisante (vascularite)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

troubles respiratoires (y compris pneumonie et œdème pulmonaire)

Très rare : syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales :

anorexie, irritation gastrique

Affections hépatobiliaires :

ictère (ictère intrahépatique cholestatique)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

nécrolyse épidermique toxique, urticaire, purpura, fièvre

Affections musculo-squelettiques et systémiques

spasmes musculaires

Affections du rein et des voies urinaires :

glucosurie, néphrite interstitielle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

faiblesse

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 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 le système national de déclaration: **en Belgique**: 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, **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg. L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'information spécifique concernant le traitement du surdosage par Co-Renitec. Le traitement sera symptomatique. Le traitement par Co-Renitec sera arrêté et le patient sera soigneusement observé. Les mesures conseillées comprennent l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique, l'administration de charbon actif ou d'un laxatif si l'ingestion est récente, et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique et de l'hypotension.

Maléate d'énalapril

Les données disponibles sur le surdosage chez l'homme sont limitées. Les manifestations les plus courantes d'un surdosage sont d'une part l'hypotension, qui survient environ six heures après l'ingestion des comprimés, ce qui correspond au blocage du système rénine-angiotensine, et d'autre part l'obnubilation.

Des symptômes associés au surdosage d'inhibiteur de l'ECA peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. On a rapporté des concentrations sériques d'énalapril 100 et 200 fois plus élevées qu'habituellement après l'ingestion de respectivement 300 et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est une perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus. Si disponible, un traitement avec une 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 (par exemple, vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants, et sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation par hémodialyse. (voir rubrique 4.4 *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*, Hémodialyse). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

Hydrochlorothiazide

Les symptômes les plus courants sont ceux provoqués par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie, hypochlorémie) et la déshydratation qui résulte d'une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante de digitaline, l'hypokaliémie peut aggraver les arythmies cardiaques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Enalapril et diurétiques, code ATC: C09BA02

Le Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg (maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide) est l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (maléate d'énalapril) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide).

Le Co-Renitec possède une action antihypertensive et diurétique. Le maléate d'énalapril et l'hydrochlorothiazide ont été utilisés séparément et concomitairement dans le traitement de l'hypertension.

Les effets antihypertenseurs de ces deux agents sont additifs et se maintiennent pendant au moins 24 heures. Il a été démontré que le composant maléate d'énalapril du Co-Renitec réduit la perte de potassium associée à l'hydrochlorothiazide.

Mécanisme d'action

Maléate d'énalapril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance agissant sur la pression sanguine. Après résorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate, lequel inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA provoque une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (due à la suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et entraîne une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est identique à la kininase II. Donc l'énalapril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, peptide possédant une puissante activité vasodilatatrice. Néanmoins, le rôle joué par ce mécanisme dans les effets thérapeutiques de l'énalapril reste encore à déterminer.

Bien que le mécanisme par lequel l'énalapril abaisse la pression sanguine semble être principalement l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone - dont le rôle est essentiel dans la régulation de la pression sanguine - l'activité antihypertensive de l'énalapril s'exerce également chez les patients hypertendus à rénine basse.

Maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur qui augmente l'activité rénine plasmatique. Bien que l'énalapril administré seul soit antihypertenseur même chez les patients présentant une hypertension à rénine basse, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide chez ces patients permet une réduction plus importante de la pression sanguine.

Effets pharmacodynamiques

Maléate d'énalapril

L'administration d'énalapril aux patients hypertendus entraîne une réduction de la pression sanguine, tant en position debout qu'en position couchée, sans augmentation significative de la fréquence cardiaque.

L'hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, l'obtention d'une réduction optimale de la pression sanguine peut exiger plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal de l'énalapril n'est pas associé à une augmentation rapide de la pression sanguine.

Les études hémodynamiques chez les patients souffrant d'hypertension essentielle ont montré que la réduction de la pression sanguine s'accompagne d'une réduction de la résistance artérielle périphérique et d'une augmentation du débit cardiaque sans changement significatif de la fréquence cardiaque. Après administration d'énalapril, on observe une augmentation du flux sanguin rénal ; le taux de filtration glomérulaire reste inchangé.

On obtient habituellement une inhibition efficace de l'ECA dans les 2 à 4 heures suivant l'administration orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'activité antihypertensive est habituellement observé après une heure, la réduction maximale de la pression sanguine étant obtenue quatre à six heures après l'administration de l'énalapril. La durée d'action est dépendante de la dose. Néanmoins on a pu démontrer qu'aux posologies recommandées, les effets antihypertenseurs et hémodynamiques se maintiennent pendant au moins 24 heures.

Hydrochlorothiazide

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des thiazides est inconnu. Les thiazides n'affectent habituellement pas la pression sanguine normale.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur. Il affecte, au niveau du rein, le mécanisme tubulaire distal de réabsorption des électrolytes. L'hydrochlorothiazide augmente dans des proportions environ identiques l'excrétion de sodium et de chlore. La natriurèse peut être accompagnée d'une certaine perte de potassium et de bicarbonate.

Après administration par voie orale, la diurèse commence après 2 heures, est maximale après environ 4 heures et se maintient pendant environ 6 à 12 heures.

Maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide

Au cours des études cliniques, le degré de réduction de la pression sanguine observé lors de l'administration d'une combinaison de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide était plus

important que celui observé lors de l'administration individuelle d'un des deux composants. De plus, l'effet antihypertenseur du Co-Renitec était maintenu pendant au moins 24 heures.

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 ARAII 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'HCTZ: 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 (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Maléate d'énalapril

L'énalapril administré par voie orale est rapidement résorbé avec apparition du pic sérique d'énalapril au cours de la première heure. Sur base de la quantité de produit éliminée dans les

urines, on estime la résorption de l'énalapril à environ 60% de la dose d'énalapril administrée par voie orale.

Après résorption, l'énalapril administré par voie orale est rapidement et fortement hydrolysé en énalaprilate, puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic des concentrations sériques de l'énalaprilate apparaît trois à quatre heures après l'ingestion d'énalapril.

L'élimination de l'énalapril se fait essentiellement par excrétion rénale. Les principaux composants retrouvés dans les urines sont l'énalaprilate (environ 40% de la dose), et l'énalapril non-métabolisé. A l'exception de la conversion en énalaprilate, l'énalapril ne semble pas subir de métabolisation significative.

La courbe des concentrations sériques d'énalaprilate montre une phase terminale prolongée apparemment due à la liaison à l'enzyme de conversion. Chez les sujets possédant une fonction rénale normale, le steady-state (l'état d'équilibre des concentrations sériques d'énalaprilate) est obtenu au quatrième jour de traitement par énalapril.

La demi-vie plasmatique effective de l'énalaprilate après des doses répétées est de onze heures. La résorption de l'énalapril administré par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Dans les limites posologiques recommandées, le taux de résorption et d'hydrolyse de l'énalapril est le même, quelle que soit la dose.

La liaison protéique (y compris la liaison à l'enzyme de conversion) de l'énalaprilate n'excède pas 60%, ce qui permet de penser qu'elle n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du médicament.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est éliminé par les reins. Lorsqu'on mesure les taux plasmatiques pendant au moins 24 heures, la demi-vie observée varie entre 5,6 et 14,8 heures. Soixante pour cent au moins de la dose administrée oralement sont éliminés inchangés dans les 24 heures. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais ne passe pas la barrière hémato-méningée.

Maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide

L'administration concomitante et répétée de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de ces deux substances. Leur association au sein d'un même comprimé est bioéquivalente à l'administration concomitante des deux substances séparées.

Allaitement

Après une dose unique orale de 20 mg chez cinq femmes en post-partum, le taux maximum moyen d'énalapril dans le lait était de 1,7µg/L (amplitude de 0,54 à 5,9 µg/L) 4 à 6 heures après la dose. Le taux maximal moyen d'énalaprilate était de 1,7µg/L (amplitude de 1,2 à 2,3µg/L) ; des taux maximum sont apparus à différents moments durant une période de 24 heures. Sur base des données de taux maximum dans le lait, l'absorption maximale estimée d'un bébé exclusivement allaité serait d'environ 0,16% du dosage maternel en fonction du poids. Une femme qui avait pris de l'énalapril oral 10 mg quotidiennement pendant 11 mois avait un taux d'énalapril dans le lait de 2 µg/L 4 heures après une dose et un taux maximum d'énalaprilate de 0,75 µg/L environ 9 heures après la dose. Le niveau total d'énalapril et d'énalaprilate mesuré dans le lait durant la période de 24 heures était respectivement de 1,44µg/L et 0,63 µg/L de lait. Les taux d'énalaprilate dans le lait étaient indétectables (<0.2µg/L) 4 heures après une dose unique d'énalapril 5 mg chez une mère et 10mg chez deux mères ; le taux d'énalapril n'a pas été déterminé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Bicarbonate de sodium, lactose, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer jaune (E 172), stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à 20 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide ; boîte de 28, 56 et 98 comprimés; emballage calendrier.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
d poc.benelux@organon.com

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

BE147673

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

Date de première autorisation : 05.06.1989
Date de dernier renouvellement : 05.06.2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 06/2022