

RESUME DE CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DU PRODUIT

ENALAPRIL VIR 5 et 20 MG TABLETS / COMPRIMÉS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

- ENALAPRIL VIR 5 mg tablets / comprimés
- ENALAPRIL VIR 20 mg tablets / comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition qualitative et quantitative

- Enalapril VIR 5 mg : Chaque comprimé contient 5 mg de Maléate d'énalapril
- Enalapril VIR 20 mg : Chaque comprimé contient 20 mg de Maléate d'énalapril

Excipients avec des effets connus.

- Enalapril VIR 5 mg : Chaque comprimé contient 162,5 mg du lactose monohydraté et 0,2 mg du jaune orangé S (E 110)
- Enalapril VIR 20 mg : Chaque comprimé contient 153 mg du lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Enalapril VIR 5 mg : Les comprimés sont ronds, orangés et rainurés

Enalapril VIR 20 mg : Les comprimés sont ronds, blancs et rainurés

La rainure n'est que pour fractionner le comprimé et faciliter sa déglutition, jamais pour diviser en doses pareilles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hypertension artérielle.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ≤ 35 %)

(Voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

L'absorption de ENALAPRIL VIR n'est pas affectée par les aliments.

La dose sera adaptée en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle. (Voir rubrique 4.4)

Population pédiatrique

L'expérience clinique est limitée sur l'utilisation de ENALAPRIL VIR chez les enfants hypertendus (voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Hypertension artérielle

La dose initiale est de 5 à 20 mg maximum, en fonction du degré de l'hypertension et de l'état du patient (voir ci-dessous). ENALAPRIL VIR se prend en une fois par jour. Dans l'hypertension légère, la dose initiale recommandée est de 5 à 10 mg. Les patients ayant un système rénine angiotensine-aldostérone fortement stimulé (par exemple, hypertension rénovasculaire, déplétion hydrique et/ou sodée, décompensation cardiaque, ou hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la pression artérielle suite à la dose initiale. Une dose initiale de 5 mg ou moins est recommandée chez de tels patients et l'initiation du traitement devra se faire sous surveillance médicale.

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement par l'énalapril. Une dose initiale de 5 mg ou plus faible est recommandée chez de tels patients. Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2-3 jours avant le début du traitement par ENALAPRIL VIR. La fonction rénale et le potassium sérique seront contrôlés.

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

Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, ENALAPRIL VIR est utilisé en complément des diurétiques et, si nécessaire, des digitaliques ou bêta-bloquants. La dose initiale de ENALAPRIL VIR chez les patients ayant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique est de 2,5 mg et doit être administrée sous surveillance médicale étroite afin d'apprécier l'effet initial sur la pression artérielle. En l'absence d'hypotension symptomatique qui suit l'instauration du traitement par ENALAPRIL VIR dans l'insuffisance cardiaque ou après prise en charge efficace de celle-ci, la dose doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose habituelle d'entretien de 20 mg, donnée en une prise unique ou en deux prises, selon la tolérance du patient. Il est recommandé de faire cet ajustement de la dose sur une période de 2 à 4 semaines. La dose maximum est de 40 mg par jour administrée en deux doses fractionnées.

Schéma posologique indicatif de ENALAPRIL VIR chez les patients ayant une Insuffisance cardiaque/Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Semaine	Dose en mg/jour
Semaine 1	Jours 1 à 3 : 2,5 mg/jour* en une prise unique Jours 4 à 7 : 5 mg/jour répartie en deux prises
Semaine 2	10 mg/jour en une prise unique ou répartie en deux prises
Semaines 3 et 4	20 mg/jour en une prise unique ou répartie en deux prises

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

La pression artérielle et la fonction rénale doivent être toutes les deux surveillées étroitement avant et

après le début du traitement par ENALAPRIL VIR (voir rubrique 4.4) car une hypotension et (plus rarement) une insuffisance rénale consécutive ont été rapportées. Chez les patients traités par diurétiques, la dose doit être,

si possible, diminuée avant de démarrer le traitement par ENALAPRIL VIR. La survenue d'une hypotension après la dose initiale de ENALAPRIL VIR n'implique pas qu'une hypotension puisse à nouveau survenir au cours du traitement d'entretien par ENALAPRIL VIR et n'empêche pas la poursuite du traitement par le médicament. Le potassium sérique et la fonction rénale seront également surveillés.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

En général l'intervalle entre les prises d'énalapril doit être augmenté et/ou la posologie diminuée.

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

*voir rubrique 4.4 Patients hémodialisés

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

Sujets âgés

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

Utilisation en pédiatrie

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

ENALAPRIL VIR n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m², car il n'y a aucune donnée disponible.

Forme d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'énalapril, à l'un des excipients inclus dans la section 6.1 ou tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante de l'Enalapril Vir avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (DFG < 60

ml/min/1,73 m²) (voir sections 4.5 et 5.1).

- Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan. Le traitement à l'énalapril ne doit pas être commencé avant 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir les sections 4.4 et 4.5).

4.4. Avertissements spéciaux et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension orthostatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par ENALAPRIL VIR, une hypotension symptomatique est plus susceptible de survenir si le patient présente une déplétion du volume circulant préalable, par exemple en cas de traitement par diurétique, restriction de l'apport en sel, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements (voir rubriques 4.5 et 4.8). 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 d'insuffisance cardiaque les plus sévères, comme le montrent 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'ENALAPRIL VIR et/ou de diurétique est ajustée. Des mesures similaires peuvent être prises chez des patients ayant une cardiopathie ischémique ou ayant eu des maladies 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 volémique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec ENALAPRIL VIR. 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 d'ENALAPRIL VIR peuvent être nécessaires.

Sténose aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme tous les vasodilatateurs, les IEC doivent être administrées 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.

Insuffisance 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) 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 avec 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 Hypertension rénovasculaire).

Hypertension rénovasculaire

Il y a un risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale lorsque des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnellement unique sont traités avec des IEC. 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'ENALAPRIL VIR chez des patients ayant une transplantation rénale récente. Par conséquent le traitement par ENALAPRIL VIR n'est pas recommandé.

Insuffisance hépatique

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

Neutropénie/Agranulocytose

Neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie et anémie ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. 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 un collagénose vasculaire, un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procainamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement si la fonction rénale préexistante est altérée. 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/ œdème angioneurotique

Un œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, incluant l'énalapril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, ENALAPRIL VIR doit être arrêté immédiatement et une surveillance appropriée doit être mise en place afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de laisser partir le malade. Même dans les cas où 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-œdème 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 une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié qui peut comporter une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline au 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml) et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être administrées rapidement.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'œdème de Quincke. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être commencé avant 36 heures après la dernière dose d'énalapril. Le traitement à l'énalapril ne doit pas être commencé avant 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir les sections 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la Vildagliptine peut augmenter le risque d'œdème de Quincke (par exemple, gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir section 4.5). La prudence est de mise lorsqu'on commence un traitement par le racécadotril, les inhibiteurs mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la Vildagliptine chez un patient traité avec un inhibiteur de l'ECA.

On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent avoir un risque accru d'angio-œdème sous traitement par IEC (voir aussi rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

Rarement, des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque dose de désensibilisation.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL

Rarement, des patients recevant des IEC lors d'aphérèses des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphaérèse.

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 IEC. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe de médicament antihypertenseur.

Patients diabétiques

Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, débutant un traitement par IEC, doivent veiller particulièrement le contrôle d'hypoglycémie, spécialement au cours du premier mois de traitement par l'association de ces deux médicaments (voir rubrique 4.5).

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des IEC. Elle a comme caractéristiques d'être improductive, persistante et de disparaître à l'arrêt du traitement. Une toux induite par un IEC doit être envisagée au cours du diagnostic différentiel d'une 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 l'augmentation du volume plasmatique.

Hyperkaliémie

Des élévations de potassium sérique ont été observées chez quelques patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, une aggravation de la fonction rénale, l'âge (> 70 ans), de diabète sucré, d'événements intercurrents, en particulier la déshydratation, la décompensation cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, et/ou chez les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, le spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), ou les patients prenant d'autres médicaments associés à une élévation du potassium sérique (par exemple, l'héparine), le triméthoprim ou le cotrimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprim/sulfaméthoxazole, et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir. L'utilisation de suppléments de potassium, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée, peut entraîner une augmentation significative du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois mortelles. Les diurétiques d'épargne potassique et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être administrés avec précaution chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, et la fonction rénale et le potassium sanguin doivent être surveillés (voir section 4.5)

Lithium

L'association de lithium et d'énalapril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est 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 soumis à une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des niveaux d'électrolytes et de la pression sanguine.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Lactose

L'énalapril Vir contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, une déficience en lactase de Lapp (observée dans certaines populations de Laponie) ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Jaune orangé S

Ce médicament peut produire des réactions allergiques, car il contient jaune orange S (E-110). Il peut provoquer d'asthme, notamment chez les patients allergiques à l'acide acétylsalicylique.

Utilisation en pédiatrie

L'expérience sur l'efficacité et la sécurité d'emploi est limitée chez les enfants hypertendus âgés > 6 ans, mais il n'y a aucune expérience dans les autres indications. Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez des enfants de plus de 2 mois (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). ENALAPRIL VIR n'est pas recommandé chez les enfants dans d'autres indications que l'hypertension.

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

Grossesse et allaitement

Les IEC ne doivent pas être débutées au cours de la grossesse. A moins que le traitement continu par IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Différences ethniques

Comme avec les autres IEC, l'énalapril est apparemment moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, en raison d'une prévalence plus élevée des concentrations en rénine basse dans la population hypertendue de patients de race noire.

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

Les médicaments qui augmentent le risque d'angioedème

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée, car elle augmente le risque d'œdème de Quincke (voir sections 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec le racécadotril, les inhibiteurs mTOR (par exemple, sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut augmenter le risque d'œdème de Quincke (voir section 4.4).

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 de l'angiotensine, 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).

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

Les inhibiteurs de l'ECA réduisent la perte de potassium induite par les diurétiques. Bien que le potassium sanguin reste généralement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités avec l'énalapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative du potassium sérique. En outre, il faut être prudent lorsque l'énalapril est administré en association avec d'autres médicaments qui augmentent le potassium sanguin, comme le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole), car que le triméthoprim est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium, comme l'amiloride. Par conséquent, l'association de l'énalapril avec les médicaments ci-dessus n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypocalcémie avérée, il convient de les utiliser avec prudence et de surveiller fréquemment le potassium sérique (voir section 4.4).

Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable avec des diurétiques à dose élevée peut provoquer une hypovolémie et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (voir rubrique 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par arrêt du diurétique, en augmentant la volémie ou l'apport en sel ou en initiant le traitement avec une faible dose d'énalapril.

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 réversibles des concentrations sériques de lithium et de toxicité ont été observées lors de la co-administration de lithium et d'IEC. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec les IEC peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité par le lithium. L'utilisation 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).

Antidépresseurs tricycliques/Psychotiques/Anesthésiques/Narcotiques

L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'IEC peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) inclus

L'administration chronique d'un AINS, les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) y compris, peuvent réduire l'effet diurétique d'autres médicaments antihypertenseurs. Par conséquent l'effet antihypertenseur des inhibiteurs d'IEC, peut être diminué par les AINS, les inhibiteurs spécifiques de la cyclo- oxygénase-2 (COX-2) inclus.

La co-administration d'AINS (y compris les inhibiteurs de la COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les inhibiteurs de l'ECA ont un effet supplémentaire sur l'augmentation du

potassium sérique et peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut rarement survenir, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise (comme les personnes âgées ou les patients présentant une déplétion volumique, y compris ceux qui suivent un traitement diurétique). Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients dont la fonction rénale est compromise. Les patients doivent être suffisamment hydratés et il faut envisager de surveiller la fonction rénale après le début du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

Or

Réactions nitritoïdes ont été rarement observés (les symptômes incluent : rougeur du visage, nausée, vomissement et hypotension) chez les patients traités avec d'or injectable (aurotiomalate sodique) et traitement concomitante avec l'inhibiteur d'IEC, l'énalapril inclus.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insuline, hypoglycémiant oraux) peuvent provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec 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 rubrique 4.4 et 4.8).

Cyclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de la cyclosporine. Un contrôle fréquent du potassium sanguin est recommandé

Héparine

Une hyperkaliémie peut se produire lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'héparine. Un contrôle fréquent du potassium sanguin est recommandé

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.

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.

Population pédiatrique

Les études n'ont été réalisés qu'en adultes.

4.6.Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Inhibiteurs d'IEC

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
--

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (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). Il s'est produit oligohydramnios maternel, en occasionnant probablement une descente dans la fonction rénale fœtale, et il peut provoquer des contractures dans les extrémités, les déformations crâniofaciales et un développement pulmonaire hypoplasique.

En cas d'exposition à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés par rapport à l'hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration d'ENALAPRIL VIR est déconseillée chez les femmes qui allaitent les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal et de l'expérience clinique insuffisante. Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration d'ENALAPRIL VIR peut être envisagée chez la femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.

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

Les effets indésirables rapportés par les essais cliniques et l'expérience post-commercial avec l'énalapril sont :

Tableau 1. Effets indésirables de l'Enalapril VIR

Classe de Systèmes d'Organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10.000 à <1/1.000)	Très rare < 1/10 000	Fréquence non connue*
<i>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</i>			Anémie (y compris réfractaire et hémolytique)	Neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose aplasie médullaire, pancytopenie, lymphadénopathie, maladie auto-immune.		
<i>Troubles endocriniens.</i>						Syndrome de sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique (SIADH)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)			
<i>Troubles du Système nerveux et psychiatriques</i>		Céphalées, dépression	Confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésies, vertiges.	Anomalies du rêve, troubles du sommeil.		
<i>Troubles oculaires</i>	Vision trouble					
<i>Troubles cardiaques et troubles vasculaires</i>	Étourdissements	Hypotension (y compris hypotension orthostatique), syncope, douleur thoracique, troubles rythmiques cardiaques, angine de poitrine, tachycardie.	Hypotension orthostatique, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral*, pouvant être secondaire à une hypotension chez des patients à risque élevé (voir rubrique 4.4)	Syndrome de Raynaud		

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Dyspnée	Rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme.	Infiltrat pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile.		
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	Diarrhée, douleurs abdominales, dysgueusie.	Iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie constipation, anorexie, irritation gastrique, sécheresse de la bouche, ulcère peptique	Stomatite/ulcérations aphtheuses, glossite.	angio-œdème intestinal	
Troubles hépatobiliaires				Insuffisance hépatique, hépatite - soit hépatocellulaire soit cholestatique, hépatite y compris nécrose, cholestase (y compris ictère).		
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		Rash, hypersensibilité/ œdème angio-neurotique: œdème angio-neurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté. (Voir rubrique 4.4)	Diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie.	Érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.		Une association de symptômes a été rapportée qui peut inclure certains des signes suivants : fièvre, séropositivité, vasculite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, test positif aux anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation des vaisseaux sanguins, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations cutanées peuvent également se produire

<i>Troubles rénaux et urinaires</i>			Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie.	Oligurie		
<i>Troubles des organes de reproduction et des seins</i>			Impuissance	Gynécomastie		
<i>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration</i>	Asthénie	Fatigue	Crampes musculaires, bouffées vasomotrices, bourdonnements d'oreille, malaise, fièvre.			
<i>Investigations complémentaires</i>		Hyperkaliémie, augmentation de la créatinine sérique.	Augmentation de l'urée sanguine, hyponatrémie.	Élévation des enzymes hépatiques, élévation de la bilirubine sérique.		

* Les incidences étaient comparables entre les groupes placebo et contrôle actif dans les essais cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage chez l'homme sont limitées. Les caractéristiques les plus importantes du surdosage rapporté à ce jour sont une hypotension marquée, débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, et consécutive au blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Des symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, 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 respectivement de 300 mg et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en position de choc. Si possible, 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 sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaceutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC: C09AA02.

ENALAPRIL VIR (maléate d'énalapril) est le sel de maléate de l'énalapril, un dérivé de deux aminoacides, la L-alanine et la L-proline. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidique qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive. Après absorption, l'énalapril est hydrolysé en énalaprilate qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par suppression du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'ECA est identique à la kininase II. Ainsi, ENALAPRIL VIR peut aussi bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, le rôle de cette action dans les effets thérapeutiques d'ENALAPRIL VIR reste à élucider.

Mécanisme d'action

Bien que le mécanisme par lequel ENALAPRIL VIR baisse la pression artérielle soit considéré comme étant principalement l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, ENALAPRIL VIR a une action antihypertensive même chez les patients ayant une hypertension à rénine basse.

Effets pharmacodynamiques

L'administration d'ENALAPRIL VIR à des patients hypertendus entraîne une réduction de la pression artérielle à la fois en décubitus et en position debout sans augmentation significative de la fréquence cardiaque.

L'hypotension posturale symptomatique est rare. Chez certains patients, une réduction optimale de la pression artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal d'ENALAPRIL VIR n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle.

Une inhibition efficace de l'ECA apparaît habituellement 2 à 4 heures après la prise d'une dose unique orale d'énalapril. Le début de l'activité antihypertensive est survenu habituellement en une heure, et le pic de réduction de la pression artérielle a été atteint 4 à 6 heures après la prise. La durée de l'effet est dose-dépendante. Cependant, aux doses recommandées, il a été montré que les effets antihypertenseurs et hémodynamiques étaient maintenus au moins 24 heures.

Dans les études hémodynamiques menées chez des patients ayant une hypertension essentielle, la baisse de pression artérielle a été associée à une réduction des résistances artérielles périphériques avec augmentation du débit cardiaque et peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. Une augmentation du débit sanguin rénal est survenue après la prise d'ENALAPRIL VIR; le taux de filtration glomérulaire est resté inchangé. Il n'y a pas eu de signes de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux bas de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont habituellement augmenté.

Dans des études cliniques de courte durée menées chez des patients diabétiques ou non diabétiques, ayant de néphropathie, des diminutions de l'albuminurie, de l'excrétion urinaire des IgG et de la protéinurie totale ont été observées après l'administration d'énalapril.

Lorsqu'ENALAPRIL VIR est co-administré avec des diurétiques thiazidiques, les effets sur la baisse tensionnelle sont au moins additifs. ENALAPRIL VIR peut réduire ou prévenir la survenue d'une hypokaliémie induite par les thiazidiques.

Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque traitée par digitaliques et diurétiques, le traitement par ENALAPRIL VIR, par voie orale, a été associé à une diminution des résistances périphériques et de la pression artérielle. Le débit cardiaque a augmenté tandis que la fréquence cardiaque (habituellement élevée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque) a diminué. La pression capillaire pulmonaire bloquée a également été réduite. La tolérance à l'effort et la sévérité de l'insuffisance cardiaque, mesurées selon les critères de la New York Heart Association, se sont améliorées. Ces effets se sont maintenus lors du traitement d'entretien.

Chez des patients ayant une insuffisance cardiaque légère à modérée, l'énalapril a retardé la progression de la dilatation/élargissement du cœur et de l'insuffisance cardiaque, ce dont témoignent la réduction des volumes ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques et l'amélioration de la fraction d'éjection.

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

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 sucré de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients avec un diabète sucré 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.

Étant donné la similitude de leurs propriétés pharmacodynamiques, 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 ou toutes les deux. 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.

Efficacité clinique et sécurité

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD prévention) a

étudié une population ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG < 35 %). 4228 patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (n=2117) soit l'énalapril (n=2111). Dans le groupe placebo, 818 patients ont eu une insuffisance cardiaque ou sont décédés (38,6 %) comparé à 630 dans le groupe énalapril (29,8 %) (réduction du risque: 29 %; IC 95 %; 21 - 36 %; p < 0,001). 518 patients dans le groupe placebo (24,5 %) et 434 patients dans le groupe énalapril (20,6 %) sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque récente ou aggravée (réduction du risque: 20 %; CI 95 %; 9 - 30 %; p < 0,001).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD traitement) a étudié une population ayant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique due à une dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %). 2569 patients recevant le traitement classique pour insuffisance cardiaque ont été répartis au hasard soit pour recevoir le placebo (n=1284) soit l'énalapril (n = 1285). Il y a eu 510 décès dans le groupe placebo (39,7 %) comparé à 452 dans le groupe énalapril (35,2 %) (réduction du risque, 16 %; IC 95 %, 5 - 26 %; p = 0,0036). Il y a eu 461 décès cardiovasculaires dans le groupe placebo comparé à 399 dans le groupe énalapril (réduction du risque 18 %, CI 95 %, 6 - 28 %, p < 0,002), en raison principalement d'une diminution des décès pour insuffisance cardiaque évolutive (251 dans le groupe placebo vs 209 dans le groupe énalapril, réduction du risque 22 %, IC 95 %, 6 - 35 %). Moins de patients sont décédés ou ont été hospitalisés pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (736 dans le groupe placebo et 613 dans le groupe énalapril: réduction du risque, 26 %; IC 95 %, 18 - 34 %; p < 0,0001). Sur l'ensemble de l'étude SOLVD, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, RENITEC a réduit le risque d'infarctus du myocarde de 23 % (IC 95 %, 11 - 34 %; p < 0,001) et a réduit le risque d'hospitalisation pour angor instable de 20 % (IC 95 %, 9 - 29 %; p < 0,001).

Population pédiatrique

L'expérience est limitée concernant l'utilisation chez les enfants hypertendus > 6 ans. Dans une étude clinique incluant 110 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients avec un poids ≥ 20 kg et un taux de filtration glomérulaire > 30 ml/min/1,73m², les patients pesant < 50 kg ont reçu soit 0,625, 2,5 ou 20 mg d'énalapril par jour et ceux pesant ≥ 50 kg ont reçu soit 1,25, 5 ou 40 mg d'énalapril par jour. L'administration d'énalapril une fois par jour a diminué la valeur de la pression artérielle à la vallée de manière dose-dépendante. L'efficacité antihypertensive dose-dépendante de l'énalapril a été cohérente parmi tous les sous-groupes (âge, stade Tanner, sexe, race). Cependant, les doses étudiées les plus faibles, 0,625 mg et 1,25 mg, correspondant à une moyenne de 0,02 mg/kg une fois par jour, n'ont pas paru apporter une efficacité antihypertensive adéquate. La dose étudiée maximum a été de 0,58 mg/kg (jusqu'à 40 mg) une fois par jour. Le profil des effets indésirables chez l'enfant n'est pas différent de celui observé chez l'adulte.

5.1. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé, avec des pics de concentrations sériques survenant au cours de la première heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité d'énalapril absorbée après la prise orale d'un comprimé est d'environ 60 %. L'absorption d'ENALAPRIL VIR par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

Après absorption, l'énalapril par voie orale est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques similaires d'énalaprilate sont atteints environ 4 heures après une prise orale d'un comprimé d'énalapril. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après des doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures.

Chez des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après 4 jours de traitement.

Distribution

Dans la fourchette de concentrations en rapport avec les doses thérapeutiques appropriées, la liaison aux protéines plasmatiques de l'énalaprilate ne dépasse pas 60 %.

Métabolisme et Biotransformation

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

Elimination

L'excrétion de l'énalaprilate est essentiellement rénale. Les principaux composés retrouvés dans les urines sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose, et l'énalapril sous forme intacte (environ 20 %).

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et à l'énalaprilate est augmentée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 40-60 ml/min) l'ASC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre a été environ deux fois plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale après administration de 5 mg une fois par jour. Dans l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'ASC a été augmentée d'environ 8 fois. La demi-vie effective de l'énalaprilate à la suite de doses multiples de maléate d'énalapril est prolongée à ce degré d'insuffisance rénale et le temps à l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de la dialyse est de 62 ml/min.

Enfants et adolescents

Une étude de pharmacocinétique à doses multiples a été réalisée chez 40 enfants de sexe masculin et féminin âgés de 2 mois à ≤ 16 ans à la suite de l'administration orale quotidienne de 0,07 à 0,14 mg/kg de maléate d'énalapril. Il n'y a pas eu de différence majeure dans la pharmacocinétique de l'énalaprilate chez l'enfant comparée aux valeurs « historiques » chez l'adulte. Les données indiquent une augmentation de l'ASC (normalisée avec la dose/poids) avec l'augmentation de l'âge ; cependant, une augmentation de l'ASC n'a pas été observée lorsque les données sont normalisées par rapport à la surface corporelle. A l'état d'équilibre, la demi-vie effective moyenne d'accumulation de l'énalaprilate a été de 14 heures.

Allaitement

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale, chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 $\mu\text{g/L}$ (écart de 0,54 μg à 5,9 $\mu\text{g/L}$), 4 à 6 heures après la prise. Ces concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 $\mu\text{g/L}$ (écart de 1,2 μg à 2,3 $\mu\text{g/L}$). Les concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids.

Une femme qui avait reçu par voie orale une dose orale journalière de 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 µg/L 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 µg/L, 9 heures environ après la prise. Les concentrations totales d'énalapril et d'énalaprilate mesurées dans le lait au cours de la période de 24 heures étaient de respectivement 1,44 µg/L et 0,63 µg/L.

La concentration d'énalaprilate dans le lait n'était plus détectable (< 0,2 µg/L) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg chez une mère et de 10 mg chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

5.1. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie sur la sécurité d'emploi, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Les études de toxicité sur la reproduction suggèrent que l'énalapril n'a pas d'effet sur la fertilité et les performances reproductrices des rats, et n'est pas tératogène. Dans une étude dans laquelle des rats femelles ont été traités avant l'accouplement et pendant toute la gestation, il y a eu une incidence accrue de décès chez les ratons pendant la lactation. Il a été montré que l'énalaprilate traverse le placenta et est excrété dans le lait maternel. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, en tant que classe, se sont révélés fœtotoxiques (provoquant des lésions et/ou des décès chez le fœtus) lorsqu'ils sont administrés pendant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Enalapril Vir5 mg comprimé : Bicarbonate de sodium (hydrogénocarbonate de sodium), lactose, amidon de maïs, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A) (provenant d'amidon de pomme de terre) stéarate de magnésium, jaune orangé S (E-110).

Enalapril Vir20 mg comprimé : Bicarbonate de sodium (hydrogénocarbonate de sodium), lactose, amidon de maïs, amidon de maïs, carboxyméthylamidon sodique (type A) (provenant d'amidon de pomme de terre) stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Ils n'ont pas été décrits.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec au-dessous de 25°.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister de aluminium/aluminium

Enalapril Vir 5 mg comprimé. Boîte 10 et 60 comprimés.

Enalapril Vir 20 mg comprimé. Boîte 28 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.
C/ Laguna 66-70, Polígono Industrial URTINSA II 28923 Alcorcón (Madrid)
Espagne.

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

(En Espagne)

Enalapril Vir 5 mg comprimé. 63.466

Enalapril Vir 20 mg comprimé. 63.467

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

Enalapril Vir 5 mg comprimé. Septembre 2000

Enalapril Vir 20 mg comprimé. Septembre 2000

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Octobre 2019.