

RESUME DE CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DU PRODUIT

ENALAPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE VIR 20 MG/12,5 MG TABLETS / COMPRIMES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR 20 mg/12,5 mg, tablets / comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 141 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Le comprimé est rond, jaune, avec une barre de sécabilité sur une face. La barre de sécabilité est juste pour diviser le comprimé et faciliter sa déglutition mais, ne jamais pour diviser en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hypertension

Chez les hypertendus, la dose normale est d'un comprimé par jour. Au cas de besoin on peut augmenter la dose à deux comprimés administrés une fois par jour. On peut prendre les comprimés avec ou sans aliments.

Traitement diurétique antérieur.

Une hypotension symptomatique peut être observée après la dose débutante, avec Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR, Cela est plus probable chez les patients présentant une déplétion en volume ou en sel liée à un traitement diurétique préalable. Le traitement diurétique doit s'interrompre 2-3 jours après avant de commencer le traitement avec l'Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR. Chez ces patients, un contrôle régulier du potassium sérique et de la fonction rénale doit être effectué.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Les thiazides peuvent ne pas être adéquats pour le traiter les patients avec d'insuffisance rénale et elles ne sont pas efficaces lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (c'est à dire, insuffisance rénale lève ou modérée) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients où la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min et moins de 80 ml/min, l'Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR ne devra être utilisé qu'après d'avoir ajusté la dose de chacun de ses composants.

Sujets âgés :

Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide, administrés de façon concomitante, étaient similaires chez les patients hypertendus autant âgés que jeunes. En cas d'altération de la fonction rénale, la dose doit être ajustée en conséquence (voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

A ce jour, la tolérance et l'efficacité de l'Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR n'a pas été démontrées chez les enfants.

Forme d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.).
- Anurie.
- Antécédent d'œdème angioneurotique lié à la prise d'un inhibiteur de l'ECA.
- Patients ayant un angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'association de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.5 et 5.1).

L'utilisation concomitante avec l'association sacubitril/valsartan. Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Enalapril Maleate-Hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR, 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 diarrhée ou de vomissements (voir rubriques 4.5 et 4.8). Une surveillance régulière des électrolytes sériques doit être effectuée à des intervalles appropriés chez ces patients. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant une cardiopathie ischémique ou une maladie cardiovasculaire, car chez ces patients, toute chute excessive de la pression artérielle peut conduire à un infarctus du myocarde ou à un accident cérébral vasculaire. Chez des patients présentant une hypertension artérielle avec insuffisance cardiaque, s'accompagnant ou non d'une insuffisance rénale, les symptômes d'une hypotension ont été observés.

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 problème une fois la pression artérielle remontée après normalisation de la volémie.

Insuffisance rénale

L'énalapril/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min. et > 30 ml/min.) tant que le titrage de l'énalapril n'a pas démontré que la dose présente dans cette formule est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l'énalapril a été administré en même temps qu'un diurétique (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Altération de la fonction rénale et Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale). Si cela se produit, le traitement par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR doit être interrompu. 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, Maléate d'énalapril, Hypertension rénovasculaire).

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

Il existe des preuves que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Par conséquent, le double blocage du SRAA par une association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si une bithérapie de double blocage est jugée indispensable, elle ne doit se réaliser que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des taux d'électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en même temps chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Hyperkaliémie

L'association d'énalapril avec une faible dose de diurétique n'exclut pas la survenue d'une hyperkaliémie (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Enalapril Maleate : Hyperkaliémie - rubrique 4.4).

Lithium

L'association de lithium avec l'énalapril et des diurétiques n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit total en lactase ou des problèmes d'absorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Enalapril/Hydrochlorothiazide Vir contient moins de 200 mg de lactose par comprimé.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (2,7 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Enalapril Maleate

Sténose aortique ou mitrale/ cardiomyopathie hypertrophique

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

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril, en particulier chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose des artères rénales. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale lorsqu'elle est associée à un traitement par énalapril est habituellement réversible (voir rubrique 4.2 et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Enalapril Maleate-Hydrochlorothiazide: Insuffisance rénale ; Hydrochlorothiazide : Insuffisance rénale – rubrique 4.4»).

Hypertension rénovasculaire

Une majoration du risque d'hypotension et d'insuffisance rénale peut survenir chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion et présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale liée au dysfonctionnement d'un rein. On peut observer alors chez ces patients, une diminution de la fonction rénale avec une modification modérée de la créatinine plasmatique. Chez ces patients, l'instauration du traitement se fera sous étroite surveillance médicale, et une surveillance de la fonction rénale.

Transplantation rénale

En l'absence de données concernant l'administration d'énalapril chez les patients ayant récemment bénéficié d'une greffe rénale, le traitement par énalapril n'est pas recommandé dans cette population.

Patients hémodialysés

L'utilisation d'énalapril n'est pas indiquée chez les patients devant être dialysé pour insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont également été rapportées chez des patients au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (e.g. AN 69) et recevant simultanément des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Chez ces patients il est recommandé d'utiliser d'autre type de membrane de dialyse ou une classe différente d'antihypertenseurs.

Insuffisance hépatique

Rarement, des IEC ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et qui peut évoluer jusqu'à une nécrose hépatique fulminante et (parfois) 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 (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Hydrochlorothiazide, Insuffisance hépatique).

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 risque, 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 allopurinol ou procainamide, ou chez les patients qui cumulent ces facteurs de risque, particulièrement si la fonction rénale préexistante est altérée. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui parfois 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 alertés de la nécessité de signaler tout signe d'infection.

Hyperkaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération de l'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 les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), les diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/ sulfaméthoxazole) en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 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).

Patients diabétiques

Les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, débutant un traitement par IEC, doivent être informés de veiller particulièrement au risque d'hypoglycémie, spécialement au cours du premier mois de traitement par l'association de ces deux médicaments (voir rubrique 4.5 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Hydrochlorothiazide, Effets métaboliques et endocriniens).

Hypersensibilité / œdème angioneurotique

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, maléate d'énalapril inclus. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, Enalapril/Hydrochlorothiazide 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 la sortie de l'hospitalisation du 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 antihistaminiques 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 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 1/1 000 (0,3 mL à 0,5 mL), et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être administrées rapidement.

On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux patients caucasiens. Cependant, en général il apparaît que les patients noirs ont un risque augmenté d'angio-œdème.

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

L'utilisation concomitante des IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR. Le traitement par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR 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 des IEC avec le racécadotril, un inhibiteur mTOR (tels que sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteur mTOR (tels que sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà une IEC.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

Des patients recevant des IEC lors de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère ont rarement présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions furent évitées en arrêtant provisoirement le traitement par IEC avant chaque 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 anaphylactiques potentiellement fatales. Ces réactions ont été évitées en arrêtant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque aphérèse.

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 évoquée au cours du diagnostic différentiel d'une toux.

Intervention chirurgicale / anesthésie

L'énalapril empêche la formation d'angiotensine II et donc, chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, il diminue la capacité des patients à compenser via le système rénine-angiotensine. L'hypotension produite par ce mécanisme peut être corrigée par un remplissage vasculaire (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur 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 (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Particularités ethniques

Comme avec les autres IEC, l'énalapril semble être moins efficace pour diminuer la pression artérielle chez les patients noirs que chez les autres patients, probablement en raison d'une prévalence plus élevée de faibles concentrations en rénine dans la population noire hypertendue.

Hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être les diurétiques les plus appropriés chez les patients présentant une insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est de 30 ml/min. ou <30 ml/min. (par ex. Insuffisance rénale modérée à sévère) (voir rubriques 4.2, et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Enalapril Maleate-Hydrochlorothiazide : Insuffisance rénale, Enalapril Maleate : Insuffisance rénale – rubrique 4.4»).

Hépatopathie

Les diurétiques thiazidiques sont à utiliser avec précaution chez les patients présentant des altérations de la fonction hépatique ou une hépatopathie progressive, étant donné qu'une altération mineure de l'équilibre hydro-électrolytique peut induire un coma hépatique (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Enalapril Maleate: Insuffisance hépatique – rubrique 4.4»).

Effets métaboliques et endocriniens

Le traitement par les thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Chez le diabétique, une adaptation de la posologie de l'insuline ou des hypoglycémifiants peut être nécessaire (voir «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Enalapril Maleate: Patients diabétiques – rubrique 4.4»).

Un traitement par diurétique thiazidique peut être associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Cependant, à la dose de 12,5 mg, d'hydrochlorothiazide les effets rapportés étaient minimes, voire inexistantes. De plus, dans des études cliniques avec 6 mg d'hydrochlorothiazide, aucun effet cliniquement significatif sur le glucose, le cholestérol, les triglycérides, le sodium, le magnésium ou le potassium n'a été rapporté.

Un traitement par thiazidiques peut induire une hyperuricémie et/ou une goutte chez certains patients. Cet effet sur l'hyperuricémie semble dépendre de la dose. En outre, l'énalapril peut

augmenter le taux urinaire d'acide urique et, donc, atténuer l'effet hyperuricémiant de l'hydrochlorothiazide.

Comme pour tout patient traité par un diurétique, un bilan des électrolytes sériques doit être effectué à des intervalles réguliers.

Les dérivés thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide) peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte de ces déséquilibres hydro-électrolytiques sont une sécheresse buccale, une sensation de soif, une faiblesse, une léthargie, une somnolence, une nervosité, des douleurs ou des crampes musculaires, une fatigue musculaire, une hypotension, une oligurie, une tachycardie et des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées ou des vomissements.

Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer suite à l'utilisation de diurétiques thiazidiques, un traitement concomitant par énalapril peut réduire une hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est augmenté chez les patients présentant une cirrhose hépatique, une diurèse importante, un apport oral en électrolytes insuffisant et chez les patients traités de manière concomitante par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).

L'hyponatrémie peut survenir chez les patients présentant des œdèmes par temps chaud. Le déficit en chlorure est généralement faible et ne nécessite habituellement pas de traitement.

Les thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie latente. Le traitement par les thiazidiques doit être arrêté avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Il a été démontré que les thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, pouvant entraîner une hypomagnésémie.

Troubles oculaires

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique 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, Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR 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 de ce médicament.

Test antidopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors d'un contrôle antidopage.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez des patients recevant des thiazidiques, 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 thiazidiques.

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).

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

Enalapril maléate-Hydrochlorothiazide

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

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'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).

Autres antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide. L'utilisation concomitante de nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut 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'IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité avec les IEC. L'utilisation concomitante de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR et de lithium n'est pas recommandée, mais si l'association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium doit être effectué (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'administration chronique d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC ou diminuer les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertenseurs des diurétiques.

Les AINS (y compris les inhibiteurs de COX-2) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou les IEC 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 présentant une fonction rénale altérée (tels que les patients âgés ou les patients en déplétion hydrique, y compris les patients traités par des diurétiques).

Maléate d'énalapril

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

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

L'utilisation concomitante des IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs mTOR (tels que sirolimus, everolimus, 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 Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR. Les diurétiques épargneurs de potassium (tels que 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 Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR 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 (thiazidiques 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 rubriques 4.2 et 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique ou en augmentant le volume ou l'apport en sel.

Antidépresseurs tricycliques / Antipsychotiques / Anesthésiques

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

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, antidiabétiques 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 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.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportées peu fréquemment chez des patients traités avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) et un traitement concomitant avec un inhibiteur de l'ECA, y compris l'énalapril.

Hydrochlorothiazide

Myorelaxants non dépolarisants

Les thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Alcool, barbituriques, analgésiques opioïdes

Une aggravation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Médicaments antidiabétiques (oraux et insuline)

Un ajustement de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire (voir rubriques 4.8).

Résines de cholestyramine et de colestipol

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

Médicaments allongeant l'intervalle QT (tels que quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol)

Risque accru de torsades de pointes.

Glycosides digitaliques

L'hypokaliémie peut sensibiliser ou intensifier la réponse du cœur aux effets toxiques des digitaliques (par exemple, l'augmentation de l'irritabilité ventriculaire).

Corticostéroïdes, hormone corticotrope ACTH

Déplétion électrolytique intensifiée, particulièrement hypokaliémie.

Diurétiques kaliurétiques (par exemple, furosémide), carbénoxolone, ou abus de laxatifs

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

Amines pressives (par exemple, noradrénaline)

L'effet des amines pressives peut être diminué.

Cytostatiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate)

Les thiazidiques peuvent réduire l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

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

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur 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 à un IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres 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). Des cas d'oligohydramnios maternel, représentant vraisemblablement la fonction rénale fœtale diminuée, peuvent survenir et entraîner des contractures des membres, des déformations cranio-faciales et le développement d'une hypoplasie pulmonaire.

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

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

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 2ème et le 3ème trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets indésirables fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou 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 doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes excepté dans de rares situations l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

Allaitement

Enalapril :

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR durant l'allaitement n'est pas recommandée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et de l'expérience clinique insuffisante. Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de Enalapril/Hydrochlorothiazide 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.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.

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 (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques ou après la mise sur le marché de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR ou de l'énalapril utilisé seul ou de l'hydrochlorothiazide utilisé seul :

Tableau 1. Effets indésirables de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR

Classification des organes du système	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Très rare ($< 1/10000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)						Cancer de la peau sans mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire)
Troubles du sang et du système lymphatique			Anémie (y compris anémie aplasique et hémolytique)	Neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, dépression de la moelle osseuse, leucopénie, pancytopenie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes.		
Troubles endocriniens						Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie, augmentation du cholestérol, augmentation des triglycérides, hyperuricémie	Hypoglycémie (voir section 4.4), hypomagnésémie, goutte*.	Augmentation de la glycémie	Hypercalcémie (voir section 4.4)	
Troubles du système nerveux et psychiatriques		Maux de tête, dépression, syncope, troubles du goût	Confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésie, vertige, baisse de la libido*.	Rêves anormaux, troubles du sommeil, paralysie (due à l'hypokaliémie)		
Troubles oculaires	Vision floue					Effusion choroïdienne
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes			
Troubles cardiaques et vasculaires	Vertiges	Hypotension, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, angine	Bouffées vasomotrices, palpitations, infarctus du myocarde ou	Phénomène de Raynaud		

		de poitrine, tachycardie	accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir section 4.4).			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	Dyspnée	Rhinorrhée, maux de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme	Infiltrats pulmonaires, troubles respiratoires (y compris pneumonie et œdème pulmonaire), rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir section 4.4)	
Troubles gastro- intestinaux	Nausées	Diarrhée, douleur abdominale	iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritation gastrique, bouche sèche, ulcère gastroduodénal, flatulences*.	Stomatite/ulcération ulcération aphteuse, glossite	Angio- œdème intestinal	
Troubles hépatobiliaires				Insuffisance hépatique, nécrose hépatique (pouvant être fatale), hépatite - hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, cholécystite (en particulier chez les patients présentant une cholélithiase préexistante).		
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Éruption (exanthème), hypersensibilité/œdème angioneurotique : des cas d'œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (voir section 4.4).	Diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative, nécrolyse épidermique toxique, purpura, lupus érythémateux cutané, érythrodermie, pemphigus.		Un complexe de symptômes a été observé, qui peut inclure tout ou partie des réactions suivantes : fièvre, sérosité, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, test d'anticorps antinucléaires positif, augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations cutanées

						peuvent également survenir.
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Crampes musculaires†	Arthralgie*			
Troubles rénaux et urinaires			Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie	Oligurie, néphrite interstitielle		
Troubles de la reproduction et du sein			Impuissance	Gynécomastie		
Troubles généraux et altérations au site d'administration	Asthénie	Douleur thoracique, fatigue	Malaise général, fièvre			
Examens complémentaires		Hyperkaliémie, augmentation de la créatinine sérique	Augmentation de l'urée sanguine, hyponatrémie	Augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine sérique		

* Observé uniquement avec des doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg et 25 mg, telles que trouvées dans Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR.

† La fréquence des crampes musculaires qualifiée de « fréquente » s'applique aux doses d'hydrochlorothiazide de 12,5 mg et 25 mg, comme dans Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR.

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'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Ceci permet un contrôle permanent de la relation bénéfice/risque du médicament. On suggère aux professionnels sanitaires de notifier les soupçons de réactions indésirables à travers le système de pharmacovigilance de son pays.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'information spécifique concernant le traitement du surdosage par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR. Le traitement sera symptomatique. Le traitement par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR sera arrêté et le patient sera soigneusement observé. Les mesures conseillées comprennent l'induction de vomissements, l'administration de charbon actif, l'administration d'un laxatif si l'ingestion est récente, et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique et de l'hypotension selon les procédures habituelles.

Maléate d'énalapril

Les manifestations les plus courantes d'un surdosage sont d'une part l'hypotension marquée, débutant 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'IEC 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 déclive. 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). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

Hydrochlorothiazide

Les signes et symptômes les plus courants sont ceux provoqués par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) 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.

L'Enalapril/hydrochlorothiazide VIR (maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide) est une combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (maléate d'énalapril) et un diurétique (hydrochlorothiazide) qui est efficace pour traiter l'hypertension. 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.

Mécanisme d'action

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Cependant, l'importance de la bradykinine dans les effets thérapeutiques de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR n'a pas encore été déterminée.

Bien que l'on pense que le mécanisme par lequel Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR abaisse la tension artérielle est principalement l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR a une action antihypertensive même chez les patients souffrant d'une hypertension à rénine basse.

Effets pharmacodynamiques

L'administration de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR à des patients hypertendus diminue la pression artérielle en décubitus dorsal et debout sans augmenter significativement la fréquence cardiaque.

L'hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, la réduction optimale de la pression artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal du traitement par Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle.

L'inhibition efficace de l'activité de l'ECA se produit généralement 2 à 4 heures après l'administration d'une dose unique d'énalapril par voie orale. En général, l'activité antihypertensive a débuté dans l'heure qui suit, et la diminution maximale de la pression artérielle s'est produite 4 à 6 heures après l'administration. La durée de l'effet dépend de la dose. Cependant,

aux doses recommandées, les effets antihypertenseurs et hémodynamiques ont été maintenus pendant au moins 24 heures.

Dans les études hémodynamiques réalisées avec l'énalapril chez des patients souffrant d'hypertension essentielle, la diminution de la pression artérielle s'est accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique, d'une augmentation du débit cardiaque et d'une modification faible ou nulle de la fréquence cardiaque. Après administration d'énalapril, le débit sanguin rénal a augmenté ; le taux de filtration glomérulaire n'a pas changé. Il n'y a eu aucun signe de rétention de sodium ou d'eau. Cependant, les taux ont généralement augmenté chez les patients qui avaient un faible taux de filtration glomérulaire avant le traitement.

Dans des études cliniques à court terme avec l'énalapril chez des patients diabétiques et non diabétiques atteints de néphropathie, des diminutions de l'albuminurie, de l'excrétion urinaire d'IgG et de la protéinurie totale ont été observées après l'administration d'énalapril.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent hypotenseur qui augmente l'activité de la rénine plasmatique.

Dans les études cliniques, le degré de réduction de la pression artérielle observé avec l'association d'énalapril et d'hydrochlorothiazide était plus important que celui observé avec chaque composant administré seul. En outre, l'effet antihypertenseur de Enalapril/Hydrochlorothiazide VIR s'est maintenu pendant au moins 24 heures. L'énalapril peut réduire la perte de potassium associée à l'hydrochlorothiazide.

Blocage duale

Deux grandes études randomisées et contrôlées (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ont étudié l'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ONTARGET était une étude menée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire ou de diabète de type 2 accompagné de signes de lésions des organes cibles. VA NEPHRON-D était une étude menée chez des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas montré de bénéfice significatif sur la mortalité, les résultats rénaux et/ou cardiovasculaires, alors qu'un risque accru d'hyperkaliémie, de lésions rénales aiguës et/ou d'hypotension a été observé par rapport à la monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats sont également valables pour d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Par conséquent, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés en même temps chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) était une étude visant à évaluer les avantages de l'ajout de l'aliskiren au traitement standard par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints de diabète de type 2 et de maladie rénale chronique, de maladie cardiovasculaire ou des deux à la fois. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo, et les événements indésirables et les événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été signalés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau sans mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Enalapril

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 absorbée d'énalapril après la prise orale de maléate d'énalapril est d'environ 60 %. L'absorption d'énalapril par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

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 4 heures après une prise orale de maléate 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 les sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre sont atteintes après 4 jours de traitement.

Distribution

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

Biotransformation

A l'exception de la conversion en énalaprilate, il n'y a pas d'indication de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination

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

Insuffisance rénale

L'exposition à l'énalapril et à l'énalaprilate est augmentée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 40-60 ml/min), l'ABC de l'énalaprilate à l'état d'équilibre était environ 2 fois plus élevé que chez les patients présentant une fonction rénale normale après l'administration de 5 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min), l'ABC a été multiplié par 8 environ. La demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée à ce stade de l'insuffisance rénale et le délai pour atteindre l'état d'équilibre est retardé (voir rubrique 4.2 Posologie et voie d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance sous dialyse est de 62 ml/min.

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

µg/L (écart de 0,54 µg/L à 5,9 µg/L), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/L (écart de 1,2 µg à 2,3 µg/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 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 de 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 d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Hydrochlorothiazide

Lors de l'observation des concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures, son demi-vie plasmatiques change entre 5,6 et 14,8 heures. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisée, elle est éliminée rapidement par voie rénale. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée par voie urinaire dans les 24 heures suivant la prise. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique

Enalapril - Hydrochlorothiazide

La co-administration d'énalapril et d'hydrochlorothiazide à différentes doses a peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de ces deux substances. Le comprimé combiné est bioéquivalent à l'administration concomitante de tous les deux médicaments séparés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'indiquent pas de risque chez l'homme d'après les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et du 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 où 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 le produit 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

- Lactose monohydraté
- Bicarbonate de sodium
- Amidon de maïs sans gluten
- Amidon prégélatinisé sans gluten
- Stéarate de magnésium
- Oxyde de fer jaune (E-172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver au-dessous de 25°C

Maintenir dans l'emballage originel

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blister Al-Al.

Boîtes de 28 comprimés rainurés et boîtes de 500 comprimés.

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

L'élimination du médicament non utilisé et des matériels qui ont été en contact avec lui, sera réalisée conformément aux réglementations locales.

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

INDUSTRIA QUÍMICA FARMACÉUTICA VIR, S.A.

C/ Laguna, 66-68-70, Polígono Industrial Urtinsa II

28923 – Alcorcón (Madrid)

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

67.788 (En Espagne)

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

Mai 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin 2022