ANSM - Mis à jour le : 17/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Maléate d'énalapril ..... 20,00 mg
Hydrochlorothiazide ..... 12,50 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé comportant une barre de cassure sur une face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Fonction rénale normale : la posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale

- clairance de la créatinine entre 30 et 80 mL/min : la posologie habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne. Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.

- clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/L : contre-indication.

Sujet âgé : il est recommandé d'initier le traitement à la posologie d'un demi-comprimé, dans le cas où il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé ne permet pas d'utiliser une posologie de 10 mg/6,25 mg. Dans le cas d'une posologie de 10 mg/6,25 mg correspondant à une demi-dose de 20 mg/12,5 mg, une spécialité avec un dosage adapté pourra être utilisée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au maléate d'énalapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ? 30 mL/min).
- Anurie.
- Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Hypersensibilité aux sulfamides.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'association de CO-RENITEC 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 m^2) (voir rubrique 4.5).
- L'utilisation concomitante avec l'association sacubitril/valsartan. CO-RENITEC 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

Maléate d'énalapril – hydrochlorothiazide

Hypotension et déséquilibre électrolytique

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus traités par Co-Renitec, 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 doit être effectuée à des intervalles appropriés chez ces patients.

Les patients présentant une cardiopathie ischémique ou ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral doivent faire l'objet d'une attention particulière : une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entrainer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée.

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.

Altération de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine entre 30 mL/min et 80 mL/min, un ajustement de la posologie est nécessaire avant l'administration de CO-RENITEC (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 CO-RENITEC 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).

L'association de CO-RENITEC 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 m^2) (voir rubrique 4.3).

Hyperkaliémie

L'association de l'énalapril à un diurétique à faible dose n'exclut pas la possibilité de survenue d'une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Hyperkaliémie).

Lithium

La co-administration du lithium avec de l'énalapril et les diurétiques n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Lactose

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

Sodium

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

Maléate d'énalapril

Sténose aortique / cardiomyopathie hypertrophique

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

d’obstruction hémodynamique significative.

Altération de la fonction rénale

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril, et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale lorsqu'elle est associée à un traitement par l'énalapril est habituellement réversible (voir rubriques 4.2 et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d’énalapril - Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale et Hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale).

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 sur rein unique sont traités avec des IEC. L’arrêt de la fonction rénale peut survenir même en cas de modifications mineures de la créatinine sérique. Chez ces patients, le traitement sera initié sous surveillance médicale étroite à des faibles doses, avec une augmentation progressive de la posologie, et un contrôle de la fonction rénale.

Transplantation rénale

Il n’y a aucune expérience concernant l’administration de CO-RENITEC chez des patients ayant une transplantation rénale récente. Par conséquent le traitement par CO-RENITEC n’est pas recommandé.

Patients hémodialysés

L’utilisation de l’énalapril n’est pas indiquée chez les patients nécessitant une dialyse.

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.

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

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 / angio-œdème

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, CO-RENITEC 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 apparait 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-oedème. Le traitement par sacubritil/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Renitec. Le traitement par Renitec ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir aussi rubriques 4.3 et 4.5).

L’utilisation concomitante des ICE avec le racécadotril, un inhibiteur mTOR (tels que sirolimus, everolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraier un risque accru d’angio-oedème (p. ex. gonflemment 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, everolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un 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.

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

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de ce médicament chez l'enfant n'ont pas été démontrées par des études contrôlées. Cependant, l'énalapril a été utilisé en cardiologie pédiatrique. Le traitement est initié en milieu hospitalier.

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, il peut être nécessaire d'utiliser une posologie plus faible (voir rubrique 4.2), dans le cas où il existe une baisse physiologique de la clairance de la créatinine, mesurée avant la mise en route du traitement (voir rubrique 4.4). La posologie est ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, *a fortiori* en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft*, par exemple :

*Cl_{cr} = (140 - âge) x poids/0,814 x créatininémie

Avec : l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en micromol/L.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Autres populations à risque

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie), l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.

Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Hydrochlorothiazide

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

L'association de ce médicament avec le sultopride est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être les diurétiques appropriés en cas d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée ou sévère) (voir rubriques 4.2 et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide, Altération de la fonction rénale et Maléate d'énalapril, Altération de la fonction rénale).

Insuffisance hépatique

Les thiazidiques seront utilisés avec prudence chez les patients présentant des altérations de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, étant donné que des altérations mineures de l'équilibre électrolytique peuvent précipiter l'apparition d'un coma hépatique (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Insuffisance hépatique).

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie des médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, Maléate d'énalapril, Patients diabétiques).

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut s'accompagner d'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides ; cependant, à la dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, il n'a été rapporté qu'un effet minimal, voire pas d'effet. De plus, les études cliniques menées avec 6 mg d'hydrochlorothiazide n'ont rapporté aucun effet cliniquement significatif sur le glucose, le cholestérol, les triglycérides, le sodium, le magnésium ou le potassium.

Un traitement par diurétiques thiazidiques a été associé chez certains patients à l'apparition d'une hyperuricémie et/ou la survenue de goutte. Cet effet sur l'hyperuricémie paraît être lié à la dose, et n'est pas cliniquement significatif à la dose de 6 mg d'hydrochlorothiazide. De plus, l'énalapril est susceptible d'augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique et donc atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.

Comme pour tout patient recevant un traitement par diurétiques, la surveillance des électrolytes (ionogramme) doit être effectuée à des intervalles appropriés.

Les diurétiques thiazidiques (y compris l'hydrochlorothiazide) peuvent provoquer un déséquilibre électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). La xérostomie, la soif, la faiblesse, la léthargie, la somnolence, l'agitation, les douleurs musculaires ou les crampes, la fatigue musculaire, l'hypotension, l'oligurie, la tachycardie et les troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements sont des signes avant-coureurs de déséquilibre électrolytique.

Bien que l'hypokaliémie puisse se développer lors de l'utilisation de diurétiques thiazidiques, une utilisation concomitante avec l'énalapril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients atteints de cirrhose du foie, chez les patients présentant une diurèse brusque, chez les patients ayant une consommation orale inadéquate d'électrolytes et chez les patients recevant un traitement concomitant par des

corticostéroïdes ou hormone corticotrope 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, CO-RENITEC doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

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

Maléate d'énalapril – Hydrochlorothiazide

Autres médicaments 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 Co-Renitec 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).

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Il a été rapporté dans la littérature que chez les patients atteints d'athérosclérose établie, d'insuffisance cardiaque ou de diabète avec atteinte des organes cibles, un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë), comparée à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le double blocage (par exemple, par ajout d'un IEC à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit être limité à des cas définis individuellement avec une surveillance étroite de la fonction rénale.

Maléate d'énalapril

Médicaments augmentant le risque d ’angio-oèdeme

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 entrainer 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 Renitec. Les diurétiques épargneurs de potassium (tels que spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie.

Il convient également de faire preuve de prudence lors de l’administration de Renitec avec d’autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l’amiloride. Par conséquent, l’association du Renitec avec les médicaments susmentionnés n’est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d’une surveillance fréquente de la kaliémie.

Ciclosporine

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

Héparine

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

Diurétiques (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 / 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 ß-bloquants

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

Sels d'or

Chez des patients traités de façon concomitante par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et des IEC dont l'énalapril, des réactions nitritoïdes (symptômes incluant flush, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés dans de rares cas.

Baclofène

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.
Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

Antihypertenseurs alpha-bloquants

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

Médicaments hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.
L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.
Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Potassium (sels de)

Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants). Ne pas associer d'hyperkaliémiants à un inhibiteur de l'enzyme de conversion, sauf en cas d'hypokaliémie.

Estramustine

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC.

Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse :

Risque d'hyperkaliémie, potentiellement létale, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

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 (voir rubrique 4.5).

Médicaments antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insuline)

Un ajustement de la posologie de l'antidiabétique peut être nécessaire (voir rubriques 4.5 et 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 (voir rubrique 4.5).

Cytostatiques (par exemple, cyclophosphamide, méthotrexate)

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

Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

Médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration du traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;

- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.

Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride, cf. association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride , tiapride, zuclopenthixol), autres : bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfantrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire et notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

Calcium (sels de)

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.

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

Maléate d'énalapril

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 CO-RENITEC 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 CO-RENITEC 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 CO-RENITEC durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si CO-RENITEC 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 CO-RENITEC ou de l'énalapril utilisé seul ou de l'hydrochlorothiazide utilisé seul :

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

des données disponibles)]

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

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie (y compris aplasique et hémolytique)

Rare : neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, pancytopénie, lymphadénopathie, maladies auto-immunes

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : hypokaliémie, augmentation des taux du cholestérol, augmentation des taux des triglycérides, hyperuricémie

Peu fréquent : hypoglycémie (voir rubrique 4.4), hypomagnésémie, goutte*

Rare : augmentation de la glycémie

Très rare : hypercalcémie

(voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques et du système nerveux

Fréquent : céphalées, dépression, syncope, altération du gout

Peu fréquent : confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésie, vertige, diminution de la libido*

Rare : anomalies du rêve, troubles du sommeil, parésie (due à l'hypokaliémie)

Affections oculaires

Très fréquent : vision trouble

Fréquence indéterminée : épanchement choroïdien

Affections de l’oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : tintements d’oreilles

Affections cardiaques et vasculaires

Très fréquents : étourdissements

Fréquent : hypotension, hypotension orthostatique, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie

Peu fréquent : bouffées vasomotrices, palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, possiblement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (voir rubrique 4.4)

Rare : syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquent : toux

Fréquent : dyspnée

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

Rare : infiltrats pulmonaires, troubles respiratoires (y compris pneumonie et œdème pulmonaire), rhinite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile

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

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées

Fréquent : diarrhée, douleurs abdominales

Peu fréquent : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastroduodénal, flatulence*

Rare : stomatite/ulcérations aphteuses, glossite

Très rares : œdème angioneurotique intestinal

Affections hépatobiliaires

Rare : insuffisance hépatique, nécrose hépatique (pouvant être fatale), hépatite – soit hépatocellulaire soit cholestatique, ictère, cholécystite (en particulier chez les patients présentant une lithiase intestinale préexistante)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rash (exanthème), hypersensibilité/œdème angioneurotique : un œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent : diaphorèse, prurit, urticaire, alopécie

Rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, dermatite exfoliative, syndrome de Lyell, purpura, lupus érythémateux cutané, érythrodermie, pemphigus

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

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : crampes musculaires**

Peu fréquent : arthralgie*

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie

Rare : oligurie, néphrite interstitielle

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance

Rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d’administration

Très fréquent : asthénie

Fréquent : douleurs thoraciques, fatigue

Peu fréquent : malaise, fièvre

Investigations

Fréquent : hyperkaliémie, augmentations de la créatinine sérique

Peu fréquent : augmentations de l’urée sanguine, hyponatrémie

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

* Uniquement observé avec des doses d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg et à 25 mg

** La fréquence des crampes musculaires est définie comme « fréquente » pour les dosages à 12,5 mg et 25 mg d'hydrochlorothiazide et comme « peu fréquente » pour le dosage à 6 mg d'hydrochlorothiazide.

Description de certains effets indésirables

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'information spécifique concernant le traitement du surdosage par Co-Renitec. Le traitement sera symptomatique. Le traitement par Co-Renitec sera arrêté et le patient sera soigneusement observé. Les mesures conseillées comprennent l'induction de vomissements, 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 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.

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation. La correction d'une hyponatrémie doit être réalisée

très progressivement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DIURETIQUES, code ATC : C09BA02 (système cardiovasculaire)

Mécanisme de l'action pharmacologique

Lié à l'énalapril

L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion de d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone,
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif,
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive de l'énalapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

L'énalapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'énalaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Liées à l'énalapril

L'énalapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère, on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme, sans modification du rythme cardiaque.

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la première heure, est maximale 4 à 6 heures après la prise et se maintient pendant 24 heures. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est de 70%.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout d'un mois de traitement et se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Le traitement de l'hypertension artérielle par l'énalapril entraîne une régression significative de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il s'est accompagné d'effets favorables sur certaines fractions lipoprotéiques plasmatiques, éventuellement sur le cholestérol total.

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

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

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

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

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

Liées à l'hydrochlorothiazide

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.

Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

Cancer de la peau non mélanome

D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l’hydrochlorothiazide et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d’hydrochlorothiazide (dose cumulative ? 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 (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7 ? 10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir rubrique 4.4).

Liées à l'association

Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits

administrés seul.

L'administration d'énalapril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liées à l’énalapril

Absorption

Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé (pic sanguin atteint à la première heure).

La quantité absorbée représente en moyenne 60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution

Il est hydrolysé en énalaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques d'énalaprilate est atteint en 3 à 4 heures.

Dans le plasma, 50 à 60% sont fixés à l'albumine plasmatique. La demi-vie effective d'accumulation est de 11 heures et l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 jours environ.

L'énalapril passe dans le placenta.

Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité.

Elimination

L'énalapril est éliminé dans les urines à la fois sous forme d'énalaprilate (40% de la dose administrée) et sous forme inchangée.

Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de l'énalapril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 80 mL/min.

La clairance de dialyse de l'énalapril est de 62 mL/min. La dialyse péritonéale est également possible.

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.

Liées à l’hydrochlorothiazide

Absorption

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80%. Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (T_{max}) varie entre 1,5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40%.

La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Elimination

La clairance rénale représente 90% de la clairance totale.

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95%.

Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 50, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

ORGANON FRANCE
176 RUE MONTMARTRE
75002 PARIS

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

- 34009 343 349-00 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 330 240-55 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 376-90 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 563 113-61 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 377-51 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 371 378-12 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I