ANSM - Mis à jour le : 08/12/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RENITEC 5 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de maléate d'énalapril.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 198 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc en forme de triangle arrondi, gravé « MSD 712 » sur une face et comportant une barre de cassure sur l'autre 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.
- Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.
- Prévention de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez des patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ? 35 %).
- (Voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Population pédiatrique

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

Hypertension artérielle

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

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement par l'énalapril. Une dose initiale de 5 mg ou plus faible est recommandée chez de tels patients.

Si possible, le traitement par diurétique sera interrompu 2-3 jours avant le début du traitement par RENITEC. La fonction rénale et le potassium sérique seront contrôlés.

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

Insuffisance cardiaque/dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

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

Tableau 1 : Schéma posologique indicatif de RENITEC chez les patients ayant une Insuffisance cardiaque/Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique.

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

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

La pression artérielle et la fonction rénale doivent être toutes les deux surveillées étroitement avant et après le début du traitement par RENITEC (voir rubrique 4.4) car une hypotension et (plus rarement) une insuffisance rénale consécutive ont été rapportées. Chez les patients traités par diurétiques, la dose doit être, si possible, diminuée avant de démarrer le traitement par RENITEC. La survenue d'une hypotension après la dose initiale de RENITEC n'implique pas qu'une hypotension puisse à nouveau survenir au cours du traitement d'entretien par RENITEC et n'empêche pas la poursuite du traitement par le médicament. Le potassium sérique et la fonction rénale seront également surveillés.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

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

Tableau 2 : Posologie en cas d'insuffisance rénale

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

* voir rubrique 4.4. L'énalaprilate est dialysable. Les jours où les patients ne sont pas dialysés, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle.

Patient âgé

La dose doit tenir compte de la fonction rénale du patient âgé (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

RENITEC n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire 30 mL/min/1,73 m^2, car il n'y a aucune donnée disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou tout autre IEC.
- Antécédent d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par un IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de RENITEC à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

- L’utilisation concomitante avec l’association sacubitril/valsartan. 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

Hypotension symptomatique

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

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

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

Sténose aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

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

Altération de la fonction rénale

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

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

Certains patients hypertendus, sans altération rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque l’énalapril a été prescrit en même temps qu'un diurétique. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique peuvent être nécessaires. Cette situation devra évoquer la possibilité d’une sténose sous-jacente des artères rénales (voir rubrique 4.4 Hypertension rénovasculaire).

Hypertension rénovasculaire

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

Transplantation rénale

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

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 fulminante hépatique et (quelquefois) un décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant des IEC qui ont développé un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent interrompre l'IEC et recevoir un suivi médical approprié.

Neutropénie/Agranulocytose

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

Hypersensibilité/angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rarement rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, incluant RENITEC. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, 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 de laisser partir le malade. Même dans les cas où on n'observe qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une mise en observation prolongée car un traitement par antihistaminique et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.

Des issues fatales ont été très rarement rapportées, à la suite d'un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont atteints, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, particulièrement s'ils ont un antécédent de chirurgie des voies aériennes. Lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible d'entraîner une obstruction des voies aériennes, un traitement approprié qui peut comporter une injection sous-cutanée d'une solution d'adrénaline au 1/1000 (0,3 mL à 0,5 mL) et/ou toutes mesures visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être administrées rapidement.

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes lors d’aphérèses des LDL

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

Patients hémodialysés

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

Hypoglycémie

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).

Toux

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

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients ayant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie pratiquée avec des agents hypotenseurs, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par le remplissage vasculaire.

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).

Lithium

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

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

Il est établi que l'association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et 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

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

RENITEC n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire 30 mL/min/1,73 m^2, car il n'y a aucune donnée disponible (voir rubrique 4.2).

Grossesse

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

Particularités ethniques

Comme avec les autres inhibiteurs de l’enzyme de conversion, 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.

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 ».

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

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).

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’inhibiteur de l’enzyme de conversion, d’antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d’aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d’évènements indésirables, tels que l’hypotension, l’hyperkaliémie et l’altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë), en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou 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 (thiazides ou diurétiques de l’anse)

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

Autres médicaments antihypertenseurs

L’utilisation concomitante de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs de l’énalapril.

L’utilisation concomitante de nitroglycérine et d’autres nitrates, ou d’autres vasodilatateurs, peut réduire davantage la pression artérielle.

Lithium

Des augmentations des concentrations sériques de lithium et une toxicité réversibles ont été observées lors de la co-administration de lithium et d’IEC. L’administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter davantage les taux de lithium et accroître le risque de toxicité avec les IEC. L’utilisation d’énalapril et de lithium n’est pas recommandée, mais si l’association est jugée nécessaire, un contrôle attentif des taux sériques de lithium sera effectué

(voir rubrique 4.4).

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiques/Narcotiques

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant les inhibiteurs sélectifs de la Cycloxygénase-2 (COX-2)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) incluant les inhibiteurs sélectifs de la Cycloxygénase-2 (COX-2) peuvent réduire l'effet des diurétiques et autres médicaments anti-hypertenseurs. Par conséquent, l'effet anti-hypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou des IEC peuvent être atténués par les AINS incluant les inhibiteurs sélectifs de la Cycloxygénase-2 (COX-2).

La co-administration d'AINS (dont les inhibiteurs de la COX-2) et d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'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 ayant une fonction rénale altérée tels que les patients âgés ou présentant une déplétion volémique, y compris ceux suivant un traitement diurétique. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. Les patients doivent être hydratés en conséquence et leur fonction rénale surveillée, après initiation du traitement, et de façon régulière ensuite.

Sels d'or

Chez des patients traités de façon concomitante par sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et IEC dont l'énalapril, des réactions nitritoïdes (symptômes incluant rougeur de la face, nausées, vomissements et hypotension) ont été rarement rapportées.

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, hypoglycémiants oraux) peuvent provoquer une majoration de l'effet hypoglycémiant avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est survenu plus souvent dans les premières semaines de la co-administration et chez des patients ayant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et β-bloquants

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

Population pédiatrique

Les études d'interactions médicamenteuses n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 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 au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue.

A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition au traitement par 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 partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de RENITEC est déconseillée chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal et de l'expérience clinique insuffisante.

Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de 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.

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec l'énalapril lors des études cliniques et après l'expérience post-commercialisation.

Tableau 3 : Effets indésirables de RENITEC

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 et 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 et 1/100)	Rare (? 1/10 000 et 1/1 000)	Très rare (1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie (y compris aplasique et hémolytique)	Neutropénie, diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, thrombocytopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, pancytopénie, lymphadénopathie, maladie auto-immune		
Affections endocriniennes						Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)			
Affections psychiatriques		Dépression	Confusion, insomnie, nervosité	Rêves anormaux, troubles du sommeil		
Affections du système nerveux	Etourdissements	Céphalées, syncope, dysgueusie	Somnolence, paresthésies, vertiges.			
Affections oculaires	Vision trouble					
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes			
Affections cardiaques		Douleurs thoraciques, troubles du rythme, angine de poitrine, tachycardie	Palpitations, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral *, pouvant être secondaire à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (voir rubrique 4.4).			
Affections vasculaires		Hypotension (y compris hypotension orthostatique)	Bouffées vasomotrices, hypotension orthostatique	Syndrome de Raynaud		
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée	Rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme / asthme	Infiltrat pulmonaire, rhinite, alvéolite allergique / pneumonie éosinophile		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Diarrhée, douleurs abdominales	Iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastroduodénal.	Stomatite / ulcérations aphteuses, glossite	Angio-œdème intestinal	
Affections hépato-biliaires				Insuffisance hépatique, hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, hépatite comprenant nécrose, cholestase (y compris ictère)		

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Rash, hypersensibilité / œdème angioneurotique : œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés (voir rubrique 4.4)	Diaphorèse, prurit, urticaire, alopécie	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliatrice, nécrolyse épidermique toxique, pemphigus, érythrodermie.	Une association de symptômes a été rapportée pouvant regrouper certains ou l'ensemble des signes suivants : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie / myosite, arthralgie / arthrite, anticorps antinucléaires positifs, 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			Crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires			Dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie.	Oligurie	
Affections des organes de reproduction et du sein			Impuissance.	Gynécomastie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fatigue	Malaise, fièvre.		
Investigations		Hyperkaliémie, augmentation de la créatinine sérique	Augmentation de l'urée sanguine, hyponatrémie.	Elévation des enzymes hépatiques, élévation de la bilirubine sérique	

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Les données disponibles sur le surdosage chez l'Homme sont limitées. Les caractéristiques les plus importantes du surdosage rapportées à ce jour sont une hypotension marquée, débutant environ six heures après l'ingestion des comprimés, consécutive au blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Les symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des taux sériques d'énalaprilate 100 à 200 fois supérieurs à ceux habituellement observés lors de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion respectivement de 300 mg et 440 mg d'énalapril.

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution salée isotonique. Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus. Si disponible, un traitement par perfusion d'angiotensine II et/ou des catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. Si l'ingestion est récente, prendre des mesures visant à éliminer le maléate d'énalapril (par exemple utilisation d'émétiques, lavage gastrique, administration d'absorbants, et sulfate de sodium). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine doivent être continuellement contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC : C09AA02

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

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Une hypotension orthostatique symptomatique est rare. Chez certains patients, l'obtention de la diminution maximale de la pression artérielle peut demander plusieurs semaines de traitement. L'arrêt brutal de RENITEC n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD prévention) a étudié une population ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG 35 %). 4 228 patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (n = 2 117) soit l’énalapril (n = 2 111). Dans le groupe placebo, 818 patients ont eu une insuffisance cardiaque ou sont décédés (38,6 %) comparés à 630 dans le groupe énalapril (29,8 %) (réduction du risque : 29 % ; IC 95 % ; 21?36 % ; p 0,001). 518 patients dans le groupe placebo (24,5 %) et 434 patients dans le groupe énalapril (20,6 %) sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque récente ou aggravée (réduction du risque : 20 % ; IC 95 % ; 9?30 % ; p 0,001).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD traitement) a étudié une population ayant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique due à une dysfonction systolique (fraction d’éjection 35 %). 2 569 patients recevant le traitement classique pour insuffisance cardiaque ont été répartis au hasard pour recevoir soit le placebo (n = 1 284) soit l’énalapril (n = 1 285). Il y a eu 510 décès dans le groupe placebo (39,7 %) comparé à 452 dans le groupe énalapril (35,2 %) (réduction du risque, 16 % ; IC 95 %, 5?26 % ; p = 0,0036). Il y a eu 461 décès cardiovasculaires dans le groupe placebo comparé à 399 dans le groupe énalapril (réduction du risque : 18 % ; IC 95 % ; 6?28 % ; p 0,002), en raison principalement d’une diminution des décès pour insuffisance cardiaque évolutive (251 dans le groupe placebo vs 209 dans le groupe énalapril, réduction du risque 22 % ; IC 95 % ; 6?35 %).

Moins de patients sont décédés ou ont été hospitalisés pour aggravation de l’insuffisance cardiaque (736 dans le groupe placebo et 613 dans le groupe énalapril : réduction du risque : 26 % ; IC 95 % ; 18?34 % ; p 0,0001). Sur l’ensemble de l’étude SOLVD, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, RENITEC a réduit le risque d’infarctus du myocarde de 23 % (IC 95 % ; 11?34 % ; p 0,001) et a réduit le risque d’hospitalisation pour angor instable de 20 % (IC 95 % ; 9?29 % ; p 0,001).

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Après absorption, l'énalapril par voie orale est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Des pics de concentrations sériques d'énalaprilate surviennent environ 4 heures après une prise orale d'un comprimé d'énalapril. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après des doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez des patients ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après 4 jours de traitement.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Insuffisance rénale

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

Enfants et adolescents

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

Allaitement

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale, chez cinq femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/L (écart de 0,54 µg 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) et survenaient à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16 % de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids.

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, bicarbonate de sodium, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Aluminium) ; boites de 2, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 et 100 comprimés.
Plaquettes unidose (Aluminium) ; boites de 28 x 1 comprimé et 49 x 1 comprimé.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

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 327 089 8 7 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium)
- 34009 556 817 1 7 : 50 comprimés sous plaquettes (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