

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**NOTE :**

**CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.**

**NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUVEE ET EN COURS DE VALIDITE.**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<RENITEC et dénominations associées (voir Annexe I)>, <dosage>, comprimés.  
[A insérer localement]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient <dosage> mg de maléate d'énalapril.  
[A insérer localement]

Pour les excipients, voir 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

## 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  $\leq 35\%$ )

(Voir section 5.1 Propriétés pharmacodynamiques)

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

La dose sera adaptée en fonction du profil du patient (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi) et de la réponse tensionnelle.

#### 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.

Schéma posologique indicatif de < RENITEC > chez les patients ayant une Insuffisance cardiaque / Dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Semaine	Dose en mg/jour
Semaine 1	<b>Jours 1 à 3 : 2,5 mg/jour*</b> en une prise unique <b>Jours 4 à 7 : 5 mg/jour</b> 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 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

La pression artérielle et la fonction rénale doivent être toutes les deux surveillées étroitement avant et après le début du traitement par < RENITEC > (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) 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.

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

\* Voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi - Patients hémodialysés

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

#### Sujets âgés

La dose doit tenir compte de la fonction rénale du patient âgé (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, Altération de la fonction rénale).

#### Utilisation en pédiatrie

L'expérience clinique est limitée sur l'utilisation de < RENITEC > chez les enfants hypertendus (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

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  $\geq 50$  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  $\geq 50$  kg (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

< RENITEC > n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et les enfants ayant un taux de filtration glomérulaire  $< 30 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$ , car il n'y a aucune donnée disponible.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à l'énalapril, à l'un des constituants du médicament 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 4.6 Grossesse et allaitement).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction et 4.8 Effets indésirables). Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée. Elle est le plus susceptible de survenir chez ceux présentant les stades les plus sévères d'insuffisance cardiaque, comme le montre l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, l'existence d'une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, le traitement doit être débuté sous surveillance médicale et les patients doivent être suivis étroitement chaque fois que la dose 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 volumique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec < 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 de la valve mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec 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/mn) la posologie initiale d'énalapril sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir 4.2 Posologie et mode d'administration) et ensuite en fonction de la réponse du patient au traitement. Le contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Une insuffisance rénale a été rapportée en association avec l'énalapril et surtout chez des patients ayant une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale sous-jacente, y compris une sténose de l'artère rénale. Si elle est diagnostiquée rapidement et traitée de façon appropriée, l'insuffisance rénale, lorsqu'elle est associée à un traitement 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 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, 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 et évoluant 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 avec l'allopurinol ou la procainamide, ou une association de ces facteurs de complication, particulièrement s'il y a une fonction rénale pré-existante 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. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution a été en général régressive sans traitement, bien que des antihistaminiques aient été utiles pour soulager les symptômes.

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. 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 de race noire traités par IEC par rapport aux autres races.

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

#### 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.

#### Patients diabétiques

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

#### 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.

#### Hyperkalémie

Des élévations de potassium sérique ont été observées chez quelques patients traités par IEC, y compris l'énalapril. Les patients ayant un risque de développer une hyperkaliémie incluent ceux ayant une insuffisance rénale, un diabète, ou ceux utilisant en association des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des sels de remplacement contenant du potassium ; ou ces mêmes patients prenant d'autres médicaments associés à des augmentations de potassium sérique

(par exemple, héparine). Si l'utilisation concomitante des médicaments mentionnés ci-dessus est jugée nécessaire, un contrôle régulier du potassium sérique est recommandé.

#### Lithium

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

#### Lactose

< RENITEC > contient moins de 200 mg de lactose par comprimé.

#### Utilisation en pédiatrie

L'expérience sur l'efficacité et la sécurité d'emploi est limitée chez les enfants hypertendus âgés >6 ans, mais il n'y a aucune expérience dans les autres indications. Des données limitées de pharmacocinétique sont disponibles chez des enfants de plus de 2 mois (voir également 4.2 Posologie et mode d'administration, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques, et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). < 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/mn/1,73 m<sup>2</sup>, car il n'y a aucune donnée disponible (voir également 4.2 Posologie et mode d'administration).

#### Grossesse et allaitement

L'énalapril ne sera pas utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse. < RENITEC > est contre-indiqué pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse

(voir 4.3 Contre-indications). Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par l'énalapril doit être arrêté dès que possible (voir 4.6 Grossesse et allaitement).

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

#### Différences ethniques

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

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

#### Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments potassiques

Les IEC atténuent la perte en potassium induite par le diurétique. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques, ou les sels de remplacement contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives en potassium sérique. Si l'utilisation concomitante est indiquée en raison d'hypokaliémie démontrée, ils seront utilisés avec prudence nécessitant un contrôle fréquent du potassium sérique (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

#### Diurétiques (thiazides ou diurétiques de l'anse)

Un traitement préalable avec des doses élevées de diurétiques peut entraîner une déplétion hydrique et un risque d'hypotension lors de l'instauration du traitement par l'énalapril (voir 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi). Les effets hypotenseurs peuvent être réduits par l'arrêt du diurétique, en augmentant le volume 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'utilisation 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 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

### Antidépresseurs tricycliques/Psychotiques/Anesthésiques/Narcotiques

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

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'administration chronique d'un AINS peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC.

Les AINS et 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 ayant une fonction rénale altérée tels que les sujets âgés ou déshydratés.

### Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

### Antidiabétiques

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

### Alcool

L'alcool renforce l'effet hypotenseur des IEC.

### Acide acétylsalicylique, thrombolytiques et $\beta$ -bloquants

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

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### Grossesse

L'énalapril ne doit pas être administré pendant le premier trimestre de la grossesse. Lorsqu'une grossesse est prévue ou confirmée, un traitement de relais doit être instauré dès que possible. Des études contrôlées avec les IEC n'ont pas été effectuées dans l'espèce humaine, mais un nombre limité de grossesses exposées au premier trimestre n'a pas semblé mettre en évidence des malformations en rapport avec la fœtotoxicité décrite ci-dessous dans l'espèce humaine.

L'énalapril est contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse.

On sait qu'une exposition prolongée à l'énalapril pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse entraîne une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, ossification retardée) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également 5.3 Données de sécurité préclinique).

En cas d'exposition lors du deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et de la voûte crânienne est recommandée.



Les nourrissons de mères ayant pris du < RENITEC > doivent être étroitement surveillés pour hypotension, oligurie et hyperkaliémie. L'énalapril, qui traverse la barrière placentaire, a été épuré de la circulation néonatale par dialyse péritonéale avec un certain bénéfice clinique, et théoriquement peut être éliminé par exsanguino-transfusion.

#### Allaitement

L'énalapril et l'énalaprilate sont excrétés dans le lait maternel mais leur effet sur le nouveau-né n'a pas été déterminé. Par conséquent, l'utilisation de l'énalapril n'est pas recommandée en cas d'allaitement.

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés avec l'énalapril sont :

##### Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

peu fréquent : anémie (y compris aplasique et hémolytique)

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

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition :

peu fréquent : hypoglycémie (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, Patients diabétiques).

##### Système nerveux et troubles psychiatriques :

fréquents : céphalées, dépression

peu fréquents : confusion, somnolence, insomnie, nervosité, paresthésie, vertige

rare : anomalies du rêve, troubles du sommeil

##### Troubles oculaires :

très fréquent : vision trouble

##### Troubles cardiaques et troubles vasculaires :

très fréquents : étourdissements

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

peu fréquents : hypotension orthostatique, palpitations

rare : syndrome de Raynaud

##### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

très fréquent : toux

fréquent : dyspnée

peu fréquents : rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, bronchospasme/asthme

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

##### Troubles gastro-intestinaux :

très fréquents : nausées

fréquents : diarrhée, douleurs abdominales, dysgueusie

peu fréquents : iléus, pancréatite, vomissements, dyspepsie, constipation, anorexie, irritations gastriques, sécheresse de la bouche, ulcère gastro-duodénal

rare : stomatite/ulcérations aphteuses, glossite

#### Troubles hépato-biliaires :

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

#### Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

fréquents : rash, hypersensibilité/œdème angio-neurotique : œdème angio-neurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi)

peu fréquents : diaphorèse, prurit, urticaire, alopecie

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

Une association de symptômes a été rapportée qui peut associer certains ou l'ensemble des signes suivants : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose.

Un rash, une photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

#### Troubles rénaux et urinaires :

peu fréquents : dysfonctionnement rénal, insuffisance rénale, protéinurie

rare : oligurie

#### Troubles des organes de reproduction et des seins :

peu fréquent : impuissance

rare : gynécomastie

#### Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

très fréquent : asthénie

fréquent : fatigue

peu fréquents : crampes musculaires, bouffées vasomotrices, bourdonnements d'oreille, malaise, fièvre

#### Investigations

fréquents : hyperkaliémie, augmentations de la créatinine sérique

peu fréquents : augmentations de l'urée sanguine, hyponatrémie

rare : élévations des enzymes hépatiques, élévations de la bilirubine sérique.

## **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, et consécutive au blocage du système rénine-angiotensine, et une stupeur. Des symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Des taux sériques d'énalaprilate 100 à 200 fois supérieurs à ceux habituellement observés lors de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion respectivement de 300 mg et 440 mg d'énalapril.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Code ATC : C09A A02

< RENITEC > (maléate d'énalapril) est le sel de maléate de l'énalapril, un dérivé de deux aminoacides, la L-analine 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.

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.

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'IEC apparaît habituellement 2 à 4 heures après la prise orale d'une dose unique d'énalapril. Le début de l'activité antihypertensive est survenue 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 signes de rétention sodée ou hydrique. Cependant, chez les patients ayant des taux bas de filtration glomérulaire avant traitement, ces taux ont habituellement augmenté.

Dans des études cliniques de courte durée menées chez des patients diabétiques ou non diabétiques, ayant 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/agrandissement et de l'insuffisance cardiaques, ce dont témoignent la réduction des volumes ventriculaires gauches télédiastoliques et télésystoliques et l'amélioration de la fraction d'éjection.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD prévention) a étudié une population ayant une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (FEVG <35%). 4228 patients ont été randomisés pour recevoir soit le placebo (n=2117) soit l'énalapril (n=2111). Dans le groupe placebo, 818 patients ont eu une insuffisance cardiaque ou sont décédés (38,6 %) comparé à 630 dans le groupe énalapril (29,8%) (réduction du risque : 29 % ; IC 95 % ; 21 – 36 % ; p<0.001). 518 patients dans le groupe placebo (24, 5 %) et 434 patients dans le groupe énalapril (20,6 %) sont décédés ou ont été hospitalisés pour insuffisance cardiaque récente ou aggravée (réduction du risque : 20 % ; CI 95 % ; 9 – 30 % ; p<0.001).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo (Etude SOLVD traitement) a étudié une population ayant une insuffisance cardiaque congestive symptomatique due à une dysfonction systolique (fraction d'éjection < 35 %). 2569 patients recevant le traitement classique pour insuffisance cardiaque ont été répartis au hasard soit pour recevoir le placebo (n=1284) soit l'énalapril (n=1285). Il y a eu 510 décès dans le groupe placebo (39,7 %) comparé à 452 dans le groupe énalapril (35,2 %) (réduction du risque, 16 % ; IC 95 %, 5 – 26 % ; p = 0,0036). Il y a eu 461 décès cardiovasculaires dans le groupe placebo comparé à 399 dans le groupe énalapril (réduction du risque 18 %, CI 95 %, 6 – 28 %, p<0.002), en raison principalement d'une diminution des décès pour insuffisance cardiaque évolutive (251 dans le groupe placebo vs 209 dans le groupe énalapril, réduction du risque 22 %, IC 95 %, 6 – 35 %). Moins de patients sont décédés ou ont été hospitalisés pour aggravation de l'insuffisance cardiaque (736 dans le groupe placebo et 613 dans le groupe énalapril : réduction du risque, 26 % ; IC 95 %, 18 – 34 % ; p<0.0001). Sur l'ensemble de l'étude SOLVD, chez les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche, < RENITEC > a réduit le risque d'infarctus du myocarde de 23 % (IC 95 %, 11 – 34 % ; p<0.001) et a réduit le risque d'hospitalisation pour angor instable de 20 % (IC 95 %, 9 – 29 % ; p<0.001).

L'expérience est limitée concernant l'utilisation chez les enfants hypertendus >6 ans. Dans une étude clinique incluant 110 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients avec un poids  $\geq 20$  kg et un taux de filtration glomérulaire  $>30$  ml/mn/1,73m<sup>2</sup>, les patients pesant <50 kg ont reçu soit 0,625, 2,5 ou 20 mg d'énalapril par jour et ceux pesant  $\geq 50$  kg ont reçu soit 1,25, 5 ou 40 mg d'énalapril par jour. L'administration d'énalapril une fois par jour a diminué la valeur de la pression artérielle à la vallée de manière dose-dépendante. L'efficacité antihypertensive dose-dépendante de l'énalapril a été cohérente parmi tous les sous-groupes (âge, stade Tanner, sexe, race). Cependant, les doses étudiées les plus faibles, 0,625 mg et 1,25 mg, correspondant à une moyenne de 0,02 mg/kg une fois par jour, n'a 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 d'énalapril survenant au cours de la première heure. En se basant sur l'élimination urinaire, la quantité absorbée d'énalapril 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

similaires d'énalaprilate sont atteints environ 4 heures après une prise orale d'un comprimé d'énalapril. La demi-vie efficace d'accumulation de l'énalaprilate après des doses multiples d'énalapril par voie orale est de 11 heures. Chez des sujets ayant une fonction rénale normale, les concentrations sériques d'énalaprilate à l'état d'équilibre ont été atteintes après 4 jours de traitement. L'absorption de < RENITEC > par voie orale n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

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

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

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 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/mn) 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  $\leq 30$  ml/mn), 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 4.2 Posologie et mode d'administration). L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. La clairance de la dialyse est de 62 ml/mn.

#### 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  $\leq 16$  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 comparé 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.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

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 pendant toute la gestation, il y a eu une incidence accrue de décès chez les ratons pendant la lactation. Il a été montré que la substance traverse le placenta et est excrétée 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**

[A insérer localement]

### **6.2 Incompatibilités**

[A insérer localement]

### **6.3 Durée de conservation**

[A insérer localement]

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

[A insérer localement]

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

[A insérer localement]

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

[A insérer localement]

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

[Voir Annexe I - à insérer localement]

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**