



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 4 octobre 2000 (J.O du 16 décembre 2000)

RENITEC 20 mg, comprimé sécable

Boîte de 28 comprimés : CIP : 327 090-6

RENITEC 5 mg, comprimé sécable

Boîte de 28 comprimés : CIP : 327 089-8

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

Enalapril

Liste I

Date de l'AMM : 22 mars 1984

Rectificatifs d' AMM depuis la précédente réinscription (en 2000) : 7 avril 2000, 23 mai 2000, 27 juin 2000, 27 juillet 2000 et 19 avril 2004.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Enalapril

1.2. Indications

- 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 $\leq 35\%$)

1.3. Posologie

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

La dose sera adaptée en fonction du profil du patient 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	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 (cf. RCP. § 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Posologie en cas d'insuffisance rénale

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

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

*Cf. RCP. § 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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.

Utilisation en pédiatrie

L'expérience clinique est limitée sur l'utilisation de RENITEC chez les enfants hypertendus.

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.

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

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 2 septembre 1984

Deuxième inhibiteur de l'enzyme de conversion introduit dans le traitement de l'hypertension. Par rapport au captopril, l'énalapril s'avère identique sur les plans de l'efficacité et tolérance. Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 25 octobre 1989

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la commission du 3 mars 1993

La commission prend acte qu'à l'occasion de ce réexamen, la firme fournit une actualisation des données sur l'énalapril depuis sa commercialisation en 1984.

Les éléments pharmacocinétiques, biologiques et cliniques confirment l'efficacité de l'énalapril dans l'HTA mais ne permettent pas de retenir une amélioration du service médical rendu supérieure à celle retenue initialement compte tenu des nouveaux produits actuellement disponibles.

Par contre en ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, les études réalisées depuis la mise sur le marché ont permis de démontrer l'efficacité de la molécule sur les symptômes de l'insuffisance cardiaque en stade II, III, IV conduisant à un modificatif du libellé d'AMM.

Dans l'insuffisance cardiaque, RENITEC constitue donc désormais un traitement de référence de l'insuffisance cardiaque et dans ce cadre répond à une amélioration du service médical rendu majeure, de type I.

Avis de la commission du 21 septembre 1994

RENITEC est une spécialité présentant désormais deux niveaux d'amélioration du service médical rendu en fonction de l'indication :

- un service médical rendu voisin de l'ensemble des IEC dans l'HTA,
- une ASMR majeure de niveau I, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique et asymptomatique.

Avis de la commission du 4 juin 1997

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM.

Avis de la commission du 30 août 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

C	: SYSTEME CARDIOVASCULAIRE
C09	: MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE
C09A	: INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) NON ASSOCIES

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Ce sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque au stade symptomatique.

- Captopril (LOPRIL 25mg et 50mg ; CAPTOLANE 25 mg et 50mg et leurs génériques)
- cilazapril (JUSTOR 0.5mg et 2,5mg)
- fosinopril (FOZITEC 10mg et 20 mg)
- lisinopril (PRINIVIL 5mg et 20mg ; ZESTRIL 5mg et 20mg et leurs génériques)
- périndopril (COVERSYL 2mg et 4mg)
- quinapril (ACUITEL 5mg et 20 mg ; KOREC 5mg et 20mg et leurs génériques)
- ramipril (TRIATEC 1,25mg ; 2,5mg ; 5mg et 10mg)
- trandolapril (GOPTEN 0,5mg, 1mg, 2mg,et ODRIL 0,5mg, 1mg, 2mg)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle et dans celui de l'insuffisance cardiaque.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle n'a été présentée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon le panel EPPM (cma été 2004), la spécialité RENITEC a fait l'objet de 753 000 prescriptions. Elle est prescrite principalement dans l'hypertension artérielle (80,7%), l'insuffisance cardiaque (8,6%) ou une cardiopathie ischémique chronique (2%).

La posologie moyenne est de 1,2 et 1,0 comprimé par jour respectivement pour la spécialité dosée à 5mg et 20mg, avec une durée moyenne de prescription est de 56 jours pour les deux dosages.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les affections concernées par ces spécialités peuvent engager le pronostic vital du patient.

Les affections concernées par ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif. Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des médicament de première intention.
Il existe de très nombreuses alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Dans le traitement de l'hypertension artérielle

Le traitement antihypertenseur vise à prévenir les complications cardio-vasculaires et rénales de l'HTA. La normalisation de la pression artérielle doit être recherchée. Les diurétiques, les bêtabloquants, les antagonistes des canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine (IEC, ARA-II) ont démontré leur capacité à réduire la survenue des complications cardio-vasculaires. Pour ces raisons, les recommandations nationales ou internationales proposent de commencer un traitement antihypertenseur par l'un de ces 5 classes de médicaments.

6.2.2. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque / dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

La prise en charge des patients ayant une insuffisance cardiaque légère, modérée à sévère, avec réduction de la fonction ventriculaire systolique (fraction d'éjection inférieure ou égale à 40%) associe dans la majorité des cas la prescription de diurétiques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de digitaliques.

La prescription de bêta-bloquants (bisoprolol, carvedilol ou métoprolol) peut être envisagée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque «stable». Elle permet d'obtenir une réduction supplémentaire de la mortalité.

Les IEC restent à ce jour le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque gauche asymptomatique.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%