



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 juillet 2018

énalapril (maléate) / hydrochlorothiazide (chlorhydrate)

CO-RENITEC, comprimé sécable

B/ 28 (CIP : 34009 330 240 5 5)

B/ 90 (CIP : 34009 330 371 378 1 2)

Laboratoire MSD France

Code ATC	C09BA02 (IEC en association à un diurétique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 29/12/1987	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017	
	C	Système cardiovasculaire
	C09	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
	C09B	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association
	C09BA C09BA02	inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et diurétiques énalapril et diurétiques

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 05/09/2012, la Commission a considéré que le SMR de CO-RENITEC restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

«Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 juillet 2009 au 26 juillet 2012).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe). Les principales modifications du RCP concernent les chapitres suivants :

- 4.2 « Posologie et mode d'administration » : ajout de précisions concernant la posologie de 10 mg / 6,25 mg pour le sujet âgé chez qui il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale. Il est indiqué que, comme CO-RENITEC ne permet pas d'utiliser une telle posologie, il est recommandé d'utiliser une spécialité avec un dosage adapté.
- 4.3 « Contre-indications » :
 - o Ajout d'une nouvelle contre-indication liée à l'énalapril. Celle-ci concerne l'association de CO-RENITEC à des médicaments contenant de l'aliskiren chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale.
 - o Ajout des situations dans lesquelles CO-RENITEC est généralement déconseillé : associations avec les diurétiques hyperkaliémiants, les sels de potassium, le lithium, l'estrामustine et le sultopride, sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique, hyperkaliémie, grossesse.
- 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » :
 - o Ajout de précisions concernant la survenue d'angio-œdème (œdème de Quincke) liée à l'énalapril.
 - o Ajout de précisions en cas de grossesse dans les mises en gardes liées à l'énalapril : l'association de CO-RENITEC avec le lithium est généralement déconseillée
- 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » :
 - o Ajout d'un paragraphe concernant les associations déconseillées (lithium) et les associations faisant l'objet de précautions d'emploi (acide acétylsalicylique, AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2, baclofène)
- 4.6 « Grossesse et allaitement » :
 - o Suppression de la mention : CO-RENITEC est contre-indiqué au cours de l'allaitement.
 - o Concernant l'utilisation de CO-RENITEC pendant l'allaitement, il est précisé que cette spécialité n'est pas recommandée car les thiazidiques à haute dose provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. Si CO-RENITEC est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.
- 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques » : Ajout d'un paragraphe concernant le mécanisme de l'action pharmacologique lié à l'hydrochlorothiazide décrivant les deux essais randomisés et contrôlés (ONTARGET et VA NEPHRON-D) ayant évalué l'association IEC/ARA II.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – Hiver 2017), CO-RENITEC a fait l'objet d'environ 225 000 prescriptions.

Cette spécialité est majoritairement prescrite dans l'hypertension essentielle (plus de 90% des prescriptions). La posologie de 1 comprimé par jour est observée dans 95% des cas (conforme à l'AMM).

04.4 Stratégie thérapeutique¹

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/12/2102, la place de CO-RENITEC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ HAS. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte - Fiche Mémo. 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/fiche_memo_hta_mel.pdf.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient par suite de complications.
- ▀ CO-RENITEC entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ CO-RENITEC est un médicament qui peut être utilisé chez des patients dont la pression artérielle est contrôlée par l'association d'énalapril et d'hydrochlorothiazide aux mêmes doses pris en association libre.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CO-RENITEC reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements :**

La boîte de 90 comprimés est plus adaptée que la boîte de 28 pour un traitement au long cours.

ANNEXE

CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé Ancien RCP	CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé RCP actuel
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT + CO RENITEC, comprimé sécable	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT + CO RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Maléate d'énalapril 20,00 mg Hydrochlorothiazide 12,50 mg Pour un comprimé sécable. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Maléate d'énalapril 20,00 mg Hydrochlorothiazide 12,50 mg Pour un comprimé sécable . Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Comprimé sécable.	Comprimé sécable . Comprimé comportant une barre de cassure sur une face. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Fonction rénale normale : la posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne. Insuffisance rénale - clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min : la posologie habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne. Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. - clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/l : contre-indication. Sujet âgé : il est recommandé d'initier le traitement à la posologie d'un demi-comprimé, dans le cas où il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).	Chaque comprimé contient 20 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Fonction rénale normale : la posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne. Insuffisance rénale - clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min : la posologie habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne. Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique. - clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/l : contre-indication. Sujet âgé : il est recommandé d'initier le traitement à la posologie d'un demi-comprimé, dans le cas où il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé ne permet pas d'utiliser une posologie de 10 mg/6,25 mg. Dans le cas d'une posologie de 10 mg/6,25 mg

CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé Ancien RCP	CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé RCP actuel
	correspondant à une demi-dose de 20 mg/12,5 mg, une spécialité avec un dosage adapté pourra être utilisée.
4.3 Contre-indication	4.3 Contre-indications
<u>Liées à l'énalapril</u> Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - hypersensibilité à l'énalapril, - antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou angio-œdème héréditaire ou idiopathique, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). <u>Liées à l'hydrochlorothiazide</u> Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - hypersensibilité aux sulfamides, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), - encéphalopathie hépatique. - Allaitement (voir rubrique 4.6)	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. <u>Liées à l'énalapril</u> Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - hypersensibilité à l'énalapril, - antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou angio-œdème héréditaire ou idiopathique, - l'association de CO-RENITEC à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE en cas de : - associations avec les diurétiques hyperkaliémants, les sels de potassium, le lithium et l'estramustine (voir rubrique 4.5), - sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique, - hyperkaliémie, 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). <u>Liées à l'hydrochlorothiazide</u> Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de : - hypersensibilité aux sulfamides, - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), - encéphalopathie hépatique. - Allaitement (voir rubrique 4.6) Ce médicament EST GENELEMENT DECONSEILLE dans les situations suivantes : grossesse (1^{er} trimestre), association avec le lithium et le sultopride (voir rubrique 4.5), en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique et en cas d'hyperkaliémie.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé Ancien RCP	CO-RENITEC 20 mg/12,5 mg, comprimé RCP actuel
Mises en garde spéciales En raison de la présence du lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.	Mises en garde spéciales <u>Liées aux excipients</u> Ce médicament contient En raison de la présence du lactose ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.. son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).
<u>Liées à l'énalapril</u> <u>Toux</u> Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.	<u>Liées à l'énalapril</u> <u>Toux</u> Une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.
<u>Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé</u> Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : - à doses élevées, - chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. En cas d'association médicamenteuse multiple, surveiller étroitement la tolérance hématologique et rénale.	<u>Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé</u> Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés : - à doses élevées, - chez des patients insuffisants rénaux associant des maladies de système (collagénoses telles que lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie), avec un traitement immunosuppresseur et/ou potentiellement leucopéniant. En cas d'association médicamenteuse multiple, surveiller étroitement la tolérance hématologique et rénale.
Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. <u>Angio-œdème (œdème de Quincke)</u> Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la	Le strict respect des posologies préconisées semble constituer la meilleure prévention de la survenue de ces événements. Toutefois, si un inhibiteur de l'enzyme de conversion doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré. <u>Angio-œdème (œdème de Quincke)</u> Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la

glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, énalapril inclus. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke <u>non lié</u> à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients de race noire par rapport aux autres races. L'utilisation simultanée de l'énalapril et de l'estramustine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).	glotte et/ou du larynx a été rarement signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, énalapril inclus. Dans de tels cas, l'énalapril doit être arrêté immédiatement et le patient surveillé jusqu'à disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement et les autres traitements appropriés visant à assurer la liberté des voies aériennes doivent être appliqués. La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3). 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'œdème de Quincke <u>non lié</u> à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir aussi la rubrique 4.3). On a rapporté une incidence plus forte d'angio-œdème chez les patients de race noire par rapport aux autres races. Chez les patients traités par un IEC en co-administration avec un inhibiteur mTOR (récepteur mammalien de la rapamycine) (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angio-œdème peut augmenter. L'utilisation simultanée de l'énalapril et de l'estramustine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).
<u>Hyperkaliémie</u> Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont l'énalapril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, et ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou les patients prenant d'autres médicaments hyperkaliémisants (par exemple, l'héparine). Si l'administration concomitante de ces produits est considérée comme nécessaire, il est recommandé de surveiller	<u>Hyperkaliémie</u> Une hyperkaliémie a été observée chez certains patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, dont l'énalapril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie comprennent les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, et ceux recevant un traitement associé à des diurétiques d'épargne potassique, une supplémentation en potassium, des sels de régime contenant du potassium ou les patients prenant d'autres médicaments hyperkaliémisants (par exemple, l'héparine). Si l'administration concomitante de ces produits est considérée comme nécessaire, il est recommandé de surveiller

la kaliémie régulièrement.

Hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'association d'énalapril avec les diurétiques hyperkaliémants, les sels de potassium et avec l'estramustine est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

la kaliémie régulièrement.

Hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile) chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il est recommandé d'éviter cette association.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse.

En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

~~L'association d'énalapril avec les diurétiques hyperkaliémants, les sels de potassium et avec l'estramustine est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).~~

L'association de ce médicament avec le lithium est généralement déconseillée (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.

Liées à l'hydrochlorothiazide

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

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

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

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

Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide

L'administration de ce médicament est déconseillée en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique et en cas d'hyperkaliémie.

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

Précautions d'emploi

Liées à l'énalapril

Enfant

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

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez des patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors

Liées à l'hydrochlorothiazide

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

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

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

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

Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide

L'administration de ce médicament est déconseillée en cas de sténose bilatérale de l'artère rénale ou sur rein fonctionnellement unique et en cas d'hyperkaliémie.

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

Précautions d'emploi

Liées à l'énalapril

Enfant

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

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé), chez des patients à pression artérielle initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique.

Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières

provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min ainsi que chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine.

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE RENOVASCULAIRE EST LA REVASCULARISATION. NEANMOINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

semaines de traitement, une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route du traitement doit alors être progressive.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), le traitement est contre-indiqué.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 ml/min ainsi que chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine.

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale, en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE RENOVASCULAIRE EST LA REVASCULARISATION. NEANMOINS, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Autres populations à risque

Autres populations à risque

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

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

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées.

Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'origine d'une hypotension.

L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme l'énalapril.

Sténose aortique / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

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

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

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

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées.

Cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Intervention chirurgicale

En cas d'anesthésie, et plus encore lorsque l'anesthésie est pratiquée avec des agents à potentiel hypotenseur, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont à l'origine d'une hypotension.

L'interruption thérapeutique, lorsqu'elle est possible, est donc recommandée l'avant-veille de l'intervention pour les inhibiteurs de l'enzyme de conversion à durée d'action longue, comme l'énalapril.

Sténose aortique / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec tous les vasodilatateurs, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une obstruction à l'éjection du ventricule gauche.

Réactions anaphylactoïdes lors de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères

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

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL

Des réactions anaphylactoïdes peuvent également survenir lors d'aphérèses des

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèses des LDL

Des réactions anaphylactoïdes peuvent également survenir lors d'aphérèses des LDL.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Equilibre hydro-électrolytique

Natremie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, *a fortiori* dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Chez les patients présentant un espace QT long, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie.

Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction

LDL.

Liées à l'hydrochlorothiazide

Equilibre hydro-électrolytique

Natremie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, *a fortiori* dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Kaliémie

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

Chez les patients présentant un espace QT long, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie.

Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Dans ce cas, interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

parathyroïdienne.

Glycémie

L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

Uricémie

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera alors adaptée en fonction des concentrations d'acide urique.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatininémie). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft*, par exemple :

$$*Cl_{Cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$$

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

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

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

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

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide

Glycémie

L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

Uricémie

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera alors adaptée en fonction des concentrations d'acide urique.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatininémie). Chez le sujet âgé, la valeur de la créatininémie doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockcroft*, par exemple :

$$*Cl_{Cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0,814 \times \text{créatininémie}$$

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

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

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

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

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide

Insuffisance rénale fonctionnelle

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le

Insuffisance rénale fonctionnelle

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

Les signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés. Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez de tels patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
	Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide Associations déconseillées Lithium Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi Acide acétylsalicylique Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1g par prise et/ou = 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (= 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse ds prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement. AINS (voie générale), y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2 Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade, surveiller la fonction rénale en début de traitement. Baclofène Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Surveillance de la tension artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.
<u>Association à prendre en compte</u> Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.	<u>Associations à prendre en compte</u> Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. Antihypertenseurs alpha-bloquants

Antihypertenseurs alpha-bloquants Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. Amifostine Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes)	Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique. Amifostine Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Dérivés nitrés et apparentés Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique. Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).
<u>Liées à l'énalapril</u> Médicaments hyperkaliémiants Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre. <u>Associations déconseillées</u>	<u>Liées à l'énalapril</u> Médicaments hyperkaliémiants Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées. Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance. Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre. <u>Associations déconseillées</u> Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de

Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) à l'exception de la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg / jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, voir association faisant l'objet d'une précaution d'emploi

Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants), sauf en cas d'hypokaliémie.

Potassium (sels de)

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

Estramustine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)

Décrit pour le captopril, l'énalapril.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

Diurétiques hypokaliémiants

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

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu

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

Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, éplérénone, spironolactone, triamtérène) à l'exception de la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg / jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, voir association faisant l'objet d'une précaution d'emploi

Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants), sauf en cas d'hypokaliémie.

Potassium (sels de)

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

Estramustine

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antidiabétiques (insulines, sulfamides hypoglycémiantes)

Décrit pour le captopril, l'énalapril.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiantes. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

Diurétiques hypokaliémiants

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

entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Spironolactone

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

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

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

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

Associations à prendre en compte

Sels d'or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction nitritoïde à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

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

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement,
- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Spironolactone

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

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

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

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

Associations à prendre en compte

Sels d'or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction nitritoïde à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, hypotension, éventuellement collapsus).

Inhibiteurs de récepteur mammalien de la rapamycine (mTOR)

Chez les patients traités en co-administration avec un inhibiteur mTOR (tels que temsirolimus, sirolimus, évérolimus) le risque d'angioedème peut augmenter (voir

Liées à l'hydrochlorothiazide

Médicaments hypokaliémiants

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

Médicaments hyponatrémiants

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

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

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

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

Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride, cf. association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques

rubrique 4.4).

Liées à l'hydrochlorothiazide

Médicaments hypokaliémiants

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

Médicaments hyponatrémiants

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

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

- soit arrêter le diurétique avant de débiter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

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

Médicaments donnant des torsades de pointes (sauf sultopride, cf. association déconseillée) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), certains neuroleptiques

(amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride , tiapride, zuclopenthixol), autres : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfiantrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV.

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

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

Médicaments hypokaliémians

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Produits de contraste iodés

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

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

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

Associations à prendre en compte

Calcium (sels de)

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

Ciclosporine

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

(amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride , tiapride, zuclopenthixol), autres : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfiantrine, méthadone, moxifloxacine, mizolastine, pentamidine, sertindole, spiramycine IV, vincamine IV.

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

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

Médicaments hypokaliémians

Risque majoré d'hypokaliémie. Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance de la kaliémie, ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

Produits de contraste iodés

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

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

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

Associations à prendre en compte

Calcium (sels de)

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

Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des taux circulants

	de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
4.6 Grossesse et allaitement	4.6 Grossesse et allaitement
Compte-tenu des effets de chaque principe actif de cette association en cas de grossesse et d'allaitement : L'administration de CORENITEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). CO-RENITEC est contre-indiqué aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).	Compte-tenu des effets de chaque principe actif de cette association en cas de grossesse et d'allaitement : L'administration de CO-RENITEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). CO-RENITEC est contre-indiqué aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
<u>Grossesse</u> Lié à l'énalapril	<u>Grossesse</u> Lié à l'énalapril
L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).	L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).
Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.	Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.
L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} 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). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).	L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} 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). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lié à l'hydrochlorothiazide

L'expérience de l'administration d'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée, en particulier au cours du 1^{er} trimestre.

Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire. Compte tenu de son mécanisme pharmacologique, son administration au cours du second et du 3^{ème} trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et peut causer des effets fœtaux et néonataux comme ictère, perturbations électrolytiques et thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré au cours des oedèmes de la grossesse, en cas d'hypertension gravidique ou de prééclampsie en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans bénéfice pour l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré en cas d'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans de rares situations dans lesquelles le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus et le nouveau-né.

Allaitement

CO-RENITEC est contre-indiqué au cours de l'allaitement

Lié à l'énalapril

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 d'énalapril 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 d'énalapril peut être envisagée chez une femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour

Lié à l'hydrochlorothiazide

~~L'expérience de l'administration d'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limitée, en particulier au cours du 1^{er} trimestre. Le recul d'utilisation de l'hydrochlorothiazide durant la grossesse est limité.~~ Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide ~~traverse~~ passe la barrière placentaire. Compte tenu ~~de son du~~ mécanisme d'action pharmacologique ~~de l'hydrochlorothiazide~~, son ~~administration utilisation~~ au cours ~~du second~~ des 2^{ème} et ~~du 3^{ème}~~ trimestres ~~de grossesse~~ peut ~~compromettre~~ diminuer la perfusion fœto-placentaire et ~~peut causer~~ entraîner des effets fœtaux et néonataux ~~tels qu'un comme un~~ ictère, ~~un déséquilibre perturbations~~ électrolytiques et ~~une~~ thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être ~~administré utilisé pour traiter au cours des l'oedèmes gestationnel de la grossesse, en cas d' l'hypertension gravidique gestationnelle ou de la~~ prééclampsie en raison du risque de diminution ~~du volume plasmatique de la volémie~~ et ~~de el~~ hypoperfusion placentaire, sans ~~effet~~ ~~bénéfique~~ ~~bénéfice pour~~ sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être ~~utilisé administré en cas d' pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans de les~~ rares ~~situations dans lesquelles le bénéfice pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus et le nouveau-né~~ ~~cas où aucun autre traitement n'est possible.~~

Allaitement

~~CO-RENITEC est contre-indiqué au cours de l'allaitement~~

Lié à l'énalapril

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 ~~d'énalapril est déconseillée de~~ ~~CO-RENITEC n'est pas recommandée~~ chez les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets 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 ~~d'énalapril de~~ ~~CO-RENITEC~~ peut être envisagée chez ~~une la~~ femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter

la mère, et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires. Lié à l'hydrochlorothiazide Les thiazidiques sont excrétés en faibles quantités dans le lait maternel et peuvent provoquer : une diminution voire une suppression de la sécrétion lactée, des effets indésirables, notamment biologiques (caliémie du fait d'appartenance aux sulfamides, un risque d'allergie et d'ictère nucléaire).	d'éventuels effets secondaires. Lié à l'hydrochlorothiazide L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités, et peuvent provoquer : une diminution voire une suppression de la sécrétion lactée, des effets indésirables, notamment biologiques (caliémie du fait d'appartenance aux sulfamides, un risque d'allergie et d'ictère nucléaire. Les thiazidiques à haute dose provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de CO-RENITEC durant l'allaitement n'est pas recommandée. Si CO-RENITEC est utilisé au cours de l'allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possibles.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DIURETIQUES. Code ATC : C09BA02 (système cardiovasculaire) <u>Mécanisme de l'action pharmacologique</u> Lié à l'énalapril L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion de d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte : une diminution de la sécrétion d'aldostérone, une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif, une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.	INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DIURETIQUES. Code ATC : C09BA02 (système cardiovasculaire) <u>Mécanisme de l'action pharmacologique</u> Lié à l'énalapril L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant la sécrétion de d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte : une diminution de la sécrétion d'aldostérone, une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif, une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.
L'action antihypertensive de l'énalapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.	L'action antihypertensive de l'énalapril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

L'énalapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'énalaprilate, les autres métabolites étant inactifs.	L'énalapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, l'énalaprilate, les autres métabolites étant inactifs.
Lié à l'hydrochlorothiazide L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive. Caractéristiques de l'activité antihypertensive Liées à l'énalapril L'énalapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère, on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme, sans modification du rythme cardiaque.	Lié à l'hydrochlorothiazide L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium par le tubule au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive. Caractéristiques de l'activité antihypertensive Liées à l'énalapril L'énalapril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère, on observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme, sans modification du rythme cardiaque.
L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la première heure, est maximale 4 à 6 heures après la prise et se maintient pendant 24 heures. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est de 70%. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout d'un mois de traitement et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle. Le traitement de l'hypertension artérielle par l'énalapril entraîne une régression significative de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il s'est accompagné d'effets favorables sur certaines fractions lipoprotéiques plasmatiques, éventuellement sur le cholestérol total.	L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la première heure, est maximale 4 à 6 heures après la prise et se maintient pendant 24 heures. Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures est de 70%. Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle intervient au bout d'un mois de traitement et se maintient sans échappement. L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle. Le traitement de l'hypertension artérielle par l'énalapril entraîne une régression significative de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Il s'est accompagné d'effets favorables sur certaines fractions lipoprotéiques plasmatiques, éventuellement sur le cholestérol total.
	L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)). L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de

	maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique. En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques. Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique. L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.
Liées à l'hydrochlorothiazide Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures. L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées. Liées à l'association Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seul.	Liées à l'hydrochlorothiazide Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures. Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures. L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées. Liées à l'association Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seul.

L'administration d'énalapril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.	L'administration d'énalapril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
<u>Liées à l'énalapril</u> Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé (pic sanguin atteint à la première heure). La quantité absorbée représente en moyenne 60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. Il est hydrolysé en énalaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques d'énalaprilate est atteint en 3 à 4 heures. Dans le plasma, 50 à 60% sont fixés à l'albumine plasmatique. La demi-vie effective d'accumulation est de 11 heures et l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 jours environ. L'énalapril passe dans le placenta. Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité. L'énalapril est éliminé dans les urines à la fois sous forme d'énalaprilate (40% de la dose administrée) et sous forme inchangée. Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de l'énalapril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 80 ml/min. La clairance de dialyse de l'énalapril est de 62 ml/min. La dialyse péritonéale est également possible.	<u>Liées à l'énalapril</u> <u>Absorption</u> Par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé (pic sanguin atteint à la première heure). La quantité absorbée représente en moyenne 60% de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments. <u>Distribution</u> Il est hydrolysé en énalaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques d'énalaprilate est atteint en 3 à 4 heures. Dans le plasma, 50 à 60% sont fixés à l'albumine plasmatique. La demi-vie effective d'accumulation est de 11 heures et l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 jours environ. L'énalapril passe dans le placenta. Le passage dans le lait maternel s'effectue en très faible quantité. <u>Elimination</u> L'énalapril est éliminé dans les urines à la fois sous forme d'énalaprilate (40% de la dose administrée) et sous forme inchangée. Chez l'insuffisant rénal, les concentrations plasmatiques de l'énalapril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 80 ml/min. La clairance de dialyse de l'énalapril est de 62 ml/min. La dialyse péritonéale est également possible.

Allaitement

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale, chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 microg/L (écart de 0,54 microg/L à 5,9 microg/L), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 microg/L (écart de 1,2 µg à 2,3 microg/L). Ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16% de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids. Une femme qui avait reçu par voie orale 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 microg/L 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 microg/L, 9 heures environ après la prise. La concentration totale d'énalapril et d'énalaprilate mesurée dans le lait au cours de la période de 24 heures étaient de respectivement 1,44 microg/L et de 0,63 microg/L.

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

Liées à l'hydrochlorothiazide

Absorption

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40%.

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

Elimination

La clairance rénale représente 90% de la clairance totale.

Allaitement

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale, chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 **microg µg**/L (écart de 0,54 **microg µg**/L à 5,9 µg/L), 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 **microg µg** /L (écart de 1,2 **microg µg** g à 2,3 **microg µg** /L). Les concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 heures. A partir de ces données observées dans le lait maternel, on estime qu'un enfant allaité exclusivement à partir du lait maternel serait exposé à une dose maximale correspondant à 0,16% de la dose quotidienne de la mère après ajustement au poids. Une femme qui avait reçu par voie orale **une dose orale journalière de** 10 mg par jour d'énalapril pendant 11 mois présentait des concentrations maximales d'énalapril dans le lait de 2 **microg µg** /L 4 heures après la prise et des concentrations maximales d'énalaprilate de 0,75 **microg µg** g/L, 9 heures environ après la prise. **Les** concentrations **s** totales d'énalapril et d'énalaprilate mesurées dans le lait au cours de la période de 24 heures étaient de respectivement 1,44 **microg µg** g/L et de 0,63 **microg µg** g/L.

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

Liées à l'hydrochlorothiazide

Absorption

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40%.

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

Elimination

La clairance rénale représente 90% de la clairance totale.

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

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95%. Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.	Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
14, 28, 30, 50, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).	14, 28, 30, 50, 84 ou 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
MERCK SHARP & DOHME CHIBRET 3, AVENUE HOCHÉ 75114 PARIS CEDEX 08	MERCK SHARP & DOHME CHIBRET MSD FRANCE 3, AVENUE HOCHÉ 75114 PARIS CEDEX 08 34, avenue Leonard de Vinci 92400 COURBEVOIE
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
343 349-0 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 330 240-5 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 371 376-9 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 563 113-6 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 371 377-5 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 371 378-1 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).	34009 343 349-00 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 330 240-55 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 371 376-90 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 563 113-61 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 371 377-51 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). 34009 371 378-12 : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT

1

2

DE L'AUTORISATION	DE L'AUTORISATION
	Première autorisation : 29.12.87 Dernier renouvellement : 29.12.07
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
	05 juillet 2016