

**ANNEXE III :
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYPRIL 20 mg / 12,5 mg, comprimés sécables, boîte de 28 et B/60

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Enalapril maléate.....20,00 mg
Hydrochlorothiazide.....12.5 mg

Pour un comprimé sécable

Excipient à effet notoire: Lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Fonction rénale normale :

La posologie habituelle est de 1 comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale :

- clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min :
la posologie habituelle est de ½ 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 de ½ comprimé, dans le cas où il existerait une baisse physiologique de la fonction rénale (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

4.3. Contre-indications

Liées à l'énalapril :

- Hypersensibilité à l'énalapril.
- Antécédent d'angio-oedème (oedème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou angio-oedème héréditaire ou idiopathique.
- 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Grossesse et Allaitement).

Liées à l'hydrochlorothiazide :

- Hypersensibilité aux sulfamides.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Encéphalopathie hépatique.
- Allaitement (cf Grossesse et Allaitement).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde :

En raison de la présence de 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.

Liées à l'énalapril :

Toux :

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 IEC s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut être envisagée.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé :

Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées ou 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 IEC doit être administré chez ce type de patients, le rapport bénéfice/risque sera soigneusement mesuré.

Angio-oedème (oedème de Quincke) :

Un angio-oedème 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'oedème. Lorsque l'oedème 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-oedème associé à un oedème 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 au 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 IEC ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (cf Contre-indications).

Les patients ayant un antécédent d'oedème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'oedème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion.

On a rapporté une incidence plus forte d'angio-oedème 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 (cf Interactions).

Hyperkaliémie :

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 (oedèmes 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 (cf Contre-indications, Grossesse et Allaitement).

L'association d'énalapril avec les diurétiques hyperkaliémiants, les sels de potassium et avec l'estrémustine est généralement déconseillée (cf Interactions).

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 (cf Effets indésirables).

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 (cf Interactions).

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 (cf Interactions).

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 oedémato-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 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 (cf Posologie et Mode d'administration), dans le cas où il existe une baisse physiologique de la clairance de la créatinine, mesurée avant la mise en route du traitement (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). 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.

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 artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, 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 :

- 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 IEC 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 LDL.

Liées à l'hydrochlorothiazide :

Équilibre hydroélectrolytique :

- **Natrémie :** 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 (cf Effets indésirables, Surdosage).
- **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 oedèmes 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 du 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.

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 créatinine). 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 :

$$* \text{Clcr} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / [0,814 \times \text{créatininémie}]$$

(avec l'âge exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en $\mu\text{mol/l}$).

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 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

Liées à l'énalapril et à l'hydrochlorothiazide :

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.

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Acide acétylsalicylique, pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (= 1 g 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 des 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.

A prendre en compte :

- Alphabloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine) : majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.
- Antihypertenseurs alphabloquants : 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).

Liées à l'énalapril :

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 oeuvre 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 chapeau.

Déconseillées :

- 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, cf Associations nécessitant des précautions 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 angioneurotique (angio-œdème).

Nécessitant des 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 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 1 fois par mois ensuite).

A 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).

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 hyponatrémiantes :

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.

Nécessitant des 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 Associations déconseillées) : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),

certaines neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol), autres (bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, halofantrine, luméfántrine, 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 hypokaliémisants : 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.

A 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

Compte tenu des effets de chaque principe actif de cette association en cas de grossesse et d'allaitement :

- l'administration d'Hypril est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi) ;
- Hypril est contre-indiqué aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Grossesse :

Liée à l'énalapril :

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (cf Mises en garde et Précautions d'emploi). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi)

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^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) : cf Sécurité préclinique.

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie foetale 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 (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).

Liée 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^e trimestre peut compromettre la perfusion foetoplacentaire et peut causer des effets foetaux 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 :

Hypril est contre-indiqué au cours de l'allaitement.

Lié à l'énalapril :

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (cf Pharmacocinétique). Bien que ces concentrations ne semblent ne 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 aux niveaux 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 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 faible quantité dans le lait maternel et peuvent provoquer :

- une diminution, voire une suppression, de la sécrétion lactée ;
- des effets indésirables, notamment biologiques (kaliémie) ;

du fait de leur appartenance aux sulfamides, un risque d'allergie et d'ictère nucléaire.

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

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges.

4.8. Effets indésirables

Au plan clinique :

Liés à l'énalapril :

- Céphalées, asthénie, sensations vertigineuses, syncope.
- Hypotension, orthostatique ou non (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Éruptions cutanées, rash, photosensibilisation, éruptions bulleuses sévères (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, un cas de nécrolyse épidermique toxique bien documenté), dermatite exfoliatrice, pemphigus, urticaire, alopecie, prurit.
- Nausées, diarrhée, constipation, douleurs abdominales, vomissements, anorexie, hépatite cholestatique ou cytolytique, insuffisance hépatique, pancréatite, ictère.

- Crampes musculaires, dysgueusie.
- Dépression, confusion, nervosité, bronchospasme, dyspnée.
- 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.
- Exceptionnellement : angio-oedème (oedème de Quincke) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi.
- Très rarement : impuissance, bouffées vasomotrices, acouphènes, glossite, vision trouble.
- Autres symptômes qui peuvent être associés : fièvre, inflammation des séreuses, vascularite, myalgies, arthralgies, anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation, hyperéosinophilie, hyperleucocytose.
- Affections endocriniennes :
Fréquence indéterminée : syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIHAD).

Liés à l'hydrochlorothiazide :

- En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Possibilité d'aggravation d'un lupus érythémateux aigu disséminé préexistant, vascularite nécrosante, syndrome de Lyell exceptionnel.
- Peu fréquent : des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Nausées, constipation, vertiges, asthénie, paresthésies, céphalées, rarement constatés et cédant le plus souvent à une réduction de posologie.
- Exceptionnellement : pancréatite, troubles visuels en début de traitement.

Au plan biologique :

Liés à l'énalapril :

- Augmentation modérée de l'urée et de la créatinine plasmatique, réversible à l'arrêt du traitement. Cette augmentation est plus fréquemment rencontrée en cas de sténose des artères rénales, d'hypertension artérielle traitée par diurétiques, d'insuffisance rénale.
En cas de néphropathie glomérulaire, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut donner lieu à une protéinurie.
- Hyperkaliémie, habituellement transitoire.
- Augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine.
- Neutropénie et agranulocytose, en cas d'administration de doses élevées sur des terrains d'insuffisance rénale et de collagénose (LED, sclérodermie) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Mises en garde.
- Une anémie a été rapportée avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés) : cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Précautions d'emploi.

Liés à l'hydrochlorothiazide :

- Déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment en cas de diurèse intensive, et particulièrement grave dans certaines populations à risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Hyponatrémie avec hypovolémie, à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique, voire d'un syndrome confusionnel. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
- Élévation de l'uricémie et de la glycémie au cours du traitement : l'emploi de ces diurétiques sera soigneusement discuté chez les sujets goutteux et diabétiques.

- Augmentation des lipides plasmatiques à forte dose.
- Troubles hématologiques, beaucoup plus rares, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique.
- Hypercalcémie exceptionnelle.

4.9. Surdosage

Lié à l'énalapril :

L'événement le plus probable, en cas de surdosage, est l'hypotension.

Si une hypotension importante se produit, elle peut être combattue par la mise du patient en décubitus, tête basse, et au besoin par une perfusion IV de solution isotonique de chlorure de sodium ou par tout autre moyen d'expansion volémique.

Lorsque cela est possible, une perfusion d'angiotensine II est bénéfique.

L'énalaprilate, forme active de l'énalapril, est dialysable (cf Mises en garde et Précautions d'emploi : Mises en garde : Hémodialyse, Pharmacocinétique).

Lié à l'hydrochlorothiazide :

Les signes de l'intoxication aiguë se manifestent surtout par des désordres hydroélectrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie, allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie).

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et diurétiques (code ATC : C09BA02 ; système cardiovasculaire).

Mécanisme de l'action pharmacologique :

Lié à l'énalapril :

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

Il en résulte :

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

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

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

Lié à l'hydrochlorothiazide :

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive :

Liées à l'énalapril :

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

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

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

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

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

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 administré seul.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Liée à l'énalapril :

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.

Allaitement :

Après administration d'une dose unique de 20 mg d'énalapril administré par voie orale chez 5 femmes allaitant, les concentrations maximales moyennes d'énalapril dans le lait étaient de 1,7 µg/l (0,54 µg/l à 5,9 µg/l) 4 à 6 heures après la prise. Les concentrations maximales moyennes d'énalaprilate dans le lait étaient de 1,7 µg/l (1,2 µg/l à 2,3 µg/l) ; ces concentrations maximales étaient obtenues à des moments divers au cours de la période de 24 h. 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 µg/l 4 heures après la prise, et des concentrations maximales d'énalaprilate dans le lait de 0,75 µg/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 était, respectivement, de 1,44 µg/l et de 0,63 µg/l. La concentration d'énalaprilate n'était plus détectable dans le lait (< 0,2 µg/l) 4 heures après l'administration d'une dose unique de 5 mg d'énalapril chez une mère et de 10 mg d'énalapril chez 2 mères. Les concentrations d'énalapril n'ont pas été dosées.

Liée 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 (Tmax) 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.
- Élimination : la clairance rénale représente 90 % de la clairance totale. Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %. Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

5.3. Données de sécurité préclinique

<Sans objet>

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose, amidon de maïs, bicarbonate de sodium, amidon glycolate de sodium, séarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de l'humidité et à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Pilulier en polypropylène + Bouchon en polypropylène

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013701 : HYPRIL 20 mg/12,5 mg comprimé sécable B/28

9013702 : HYPRIL 20 mg/12,5 mg comprimé sécable B/60

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

- AMM du 28/12/2006 / Renouvellement d'AMM du 30/11/2016 pour HYPRIL 20 mg/12,5 mg comprimé sécable B/28.
- AMM du 11/11/2016 pour HYPRIL 20 mg/12,5 mg comprimé sécable B/60.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)