

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr VASOTEC^{MD} IV

Énalaprilate pour injection

1,25 mg/ml en flacons de 1 et 2 ml

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sandoz Canada Inc.
145, rue Jules-Léger
Boucherville (Québec) Canada
J4B 7K8

Date de révision : 20 septembre 2013

N° de contrôle de la soumission : 167061

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

VASOTEC^{MD} IV

Énalaprilate pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
intraveineuse	Flacon/1,25 mg/ml	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Vasotec IV (énalaprilate) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension lorsque le traitement oral n'est pas possible.

Vasotec IV a été étudié avec un seul autre antihypertenseur, le furosémide, et ces études ont révélé des effets plus ou moins additifs sur la tension artérielle.

En raison de l'expérience insuffisante avec Vasotec IV dans le traitement de l'hypertension accélérée ou maligne, ce médicament n'est pas recommandé dans ces deux cas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le produit doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent qui possède de l'expérience dans l'utilisation d'antihypertenseurs IV et dans la prise en charge de patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension grave. Une prise en charge appropriée du traitement et des complications n'est possible que si des installations adéquates pour le diagnostic et le traitement sont facilement accessibles.

Pédiatrie (< 16 ans) :

Vasotec IV n'a pas été étudié chez les enfants et, par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée au sein de ce groupe

CONTRE-INDICATIONS

Vasotec IV est contre-indiqué chez :

- les patients qui sont hypersensibles au produit ou à l'un de ses ingrédients non

médicamenteux. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- les patients présentant des antécédents d'œdème angioneurotique lié à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- les patients souffrant d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), y compris VASOTEC IV, est contre-indiquée avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et rénal, et les INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Lorsqu'ils sont utilisés chez des patientes enceintes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions ou même la mort du fœtus. La prise de Vasotec IV doit être cessée dès qu'une grossesse est détectée.

Généralités

Œdème angioneurotique : Un œdème angioneurotique du visage, des membres, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a rarement été signalé chez les patients traités par Vasotec IV. Cet effet peut survenir à tout moment durant le traitement et menacer la vie.

Des décès ont très rarement été signalés en raison d'un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, surtout ceux ayant déjà été opérés pour les voies respiratoires. Cependant, lorsqu'il y a une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, un traitement approprié qui peut comprendre une solution d'adrénaline sous-cutanée 1:1000 (0,3 à 0,5 ml) et/ou des mesures visant à assurer une voie respiratoire libre doivent être administrés promptement, le cas échéant.

En cas d'œdème angioneurotique, l'administration de Vasotec IV doit être rapidement interrompue et une surveillance appropriée doit être entreprise pour assurer la résolution complète des symptômes avant de laisser partir le patient. Même dans les cas où l'enflure est limitée à la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée étant donné que cette condition peut menacer la vie et que le traitement au moyen d'antihistaminiques et de corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

Chez les patients qui ont présenté un œdème angioneurotique, l'administration future est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

On a signalé que l'incidence d'œdème angio-neurotique durant le traitement avec un inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients présentant des antécédents d'œdème angio-neurotique non associé au traitement avec inhibiteur de l'ECA peuvent être exposés à un risque plus grand d'œdème angio-neurotique pendant qu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition membranaire : Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez les patients dialysés par membranes à haute perméabilité (par ex., polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème angio-neurotique, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par la prise d'antihistaminiques. Chez ces patients, on doit songer à utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation : Il y a eu des cas isolés de patients présentant des réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant la vie pendant qu'ils recevaient des inhibiteurs de l'ECA au cours d'un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Ces réactions ont été évitées chez les mêmes patients en suspendant temporairement les inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles ont refait surface lors d'une nouvelle provocation accidentelle.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse : Les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une aphérèse de lipoprotéines de basse densité (LDL) avec sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Cardiovasculaire

Hypotension : Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de Vasotec IV, habituellement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de survenir chez les patients qui présentent une hypovolémie due à un traitement diurétique, une restriction de sel dans l'alimentation, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension excessive a été observée et elle pourrait être associée à une oligurie et/ou azotémie progressive, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Étant donné l'éventuelle baisse de tension artérielle chez ces patients, le traitement doit être entrepris sous supervision médicale très étroite, habituellement dans un hôpital. Ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines du traitement et chaque fois qu'on augmente la dose d'énalapril et/ou de diurétique. Des facteurs similaires peuvent s'appliquer aux patients souffrant de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En présence d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réponse hypotensive temporaire ne constitue pas une contre-indication à des doses ultérieures qui peuvent habituellement être administrées sans difficulté une fois la tension artérielle augmentée après augmentation de la volémie.

Sténose valvulaire : Il existe des préoccupations théoriques que les patients souffrant de sténose aortique puissent être exposés à un risque particulier de perfusion coronarienne réduite lorsqu'ils sont traités avec des vasodilatateurs parce qu'ils n'acquièrent pas autant de réduction postcharge.

Endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie : De rares cas d'hypoglycémie chez des patients diabétiques prenant de l'insuline ou des antidiabétiques par voie orale ont été signalés. Les patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques oraux qui commencent un traitement au moyen d'un inhibiteur de l'ECA doivent être avisés de surveiller attentivement l'apparition d'une hypoglycémie, surtout au cours du premier mois de l'utilisation combinée. En outre, l'hypoglycémie semblait être plus susceptible de se produire durant les premières semaines du traitement combiné et chez les patients souffrant d'atteinte rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Hématologique

Neutropénie/agranulocytose : L'agranulocytose et l'aplasie médullaire ont été causées par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Une numération périodique des leucocytes doit être envisagée, surtout chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire et de maladie rénale.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique : Aucune étude adéquate n'a été menée chez les patients souffrant de cirrhose et/ou d'une affection hépatique. Vasotec IV doit être utilisé prudemment chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, des tests de fonction hépatique doivent être effectués avant l'administration du médicament et une surveillance attentive de la réponse et des effets métaboliques s'impose.

Réactions nitroïdes - Or : Des réactions nitroïdes (les symptômes comprennent les bouffées vasomotrices, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont rarement été signalées chez les patients traités au moyen d'or injectable (aurothiomalate de sodium) et traitement concomitant avec inhibiteur de l'ECA, y compris l'énalaprilate (Vasotec IV) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il est prouvé que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), par exemple VASOTEC IV, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accidents vasculaires cérébraux, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de VASOTEC IV en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris VASOTEC IV, avec d'autres agents bloquant le SRA, tels que des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Rénal

Insuffisance rénale : Suite à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des changements de la fonction rénale ont été observés chez des personnes à risque. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels que les patients avec sténose bilatérale de l'artère rénale, sténose unilatérale de l'artère rénale à un rein solitaire, ou insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, une azotémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort. L'utilisation concomitante de diurétiques peut augmenter ultérieurement le risque chez les patients prédisposés.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – y compris VASOTEC IV – ou des ARA avec les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine [SRA] avec des ARA, des inhibiteurs de l'ECA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Populations particulières

Femmes enceintes : Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une morbidité et mortalité fœtale et néonatale lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes. La prise de Vasotec IV doit être cessée dès qu'une grossesse est détectée.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des lésions du fœtus et du nouveau-né dont une hypotension, une hypoplasie du crâne chez le nouveau-né, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou permanente, et la mort. Un oligohydramnios a également été signalé, possiblement suite à la diminution de la fonction rénale du fœtus, en association avec des contractions des membres du fœtus, une difformité craniofaciale et un développement hypoplasique des poumons.

Une prématurité et une persistance du canal artériel, et autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, ont également été signalées suite à l'exposition au premier trimestre de la grossesse.

Les bébés qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent être observés de près à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En présence d'oligurie, l'attention doit être principalement portée sur le maintien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Une exsanguinotransfusion ou une dialyse peuvent s'avérer nécessaires comme moyens d'inverser l'hypotension et/ou de compenser une fonction rénale atteinte; cependant, l'expérience limitée de ces procédures n'a pas été associée à un bienfait clinique significatif.

Données animales : Aucune étude de reproduction ou de tératogénicité n'a été menée avec Vasotec IV.

Pédiatrie (< 16 ans) : Vasotec IV n'a pas été étudié chez les enfants et, par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée au sein de ce groupe.

EFFETS INDÉSIRABLES

COMPRIMÉS D'ÉNALAPRIL :

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans des essais cliniques contrôlés portant sur 2314 patients hypertendus et 363 patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, les réactions indésirables les plus graves étaient : œdème angioneurotique (0,2 %), hypotension (2,3 %) et insuffisance rénale (5 cas).

Chez les patients hypertendus, l'hypotension est survenue chez 0,9 % et la syncope chez 0,5 %, avec un taux d'abandon de 0,1 %.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, l'hypotension est survenue chez 4,4 % et la syncope chez 0,8 %, avec un taux d'abandon de 2,5 %.

Les réactions cliniques indésirables les plus fréquentes dans les essais cliniques contrôlés étaient : maux de tête (4,8 %), étourdissements (4,6 %) et fatigue (2,8 %). Le traitement a dû être abandonné chez 6,0 % des 2677 patients.

Réactions indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques - Hypertension

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés au médicament et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenant chez plus d'un pourcent des patients hypertendus traités par comprimés d'énalapril dans le cadre d'essais cliniques contrôlés sont indiqués ci-après. Chez les

patients traités par comprimés d'énalapril, la durée maximale du traitement était de trois ans; chez les patients traités par placebo, la durée maximale du traitement était de 12 semaines.

Tableau 1 - Hypertension

	Comprimés d'énalapril N=2314	Placebo N=230
Général		
Fatigue	3,0	2,6
Effets orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	1,1	0,9
Gastro-intestinal		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausées	1,4	1,7
Nerveux/psychiatrique		
Maux de tête	5,2	9,1
Étourdissements	4,3	4,3
Respiratoire		
Toux	1,3	0,9
Peau		
Éruptions cutanées	1,4	0,4

Effets indésirables au médicament moins fréquents dans le cadre d'essais cliniques (<1 %) - Hypertension

Cardiovasculaire : Hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde.

Gastro-intestinal : Vomissements, dysphagie, douleur abdominale.

Hématologique : Anémie, leucopénie.

Hypersensibilité : Œdème angioneurotique.

Musculo-squelettique : Crampes musculaires.

Système nerveux/psychiatrique : Insomnie, nervosité, somnolence, paresthésie.

Respiratoire : Dyspnée.

Peau : Prurit, hyperhidrose.

Sens spéciaux : Altération du goût.

Génito-urinaire : Insuffisance rénale, protéinurie, oligurie, impuissance.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques - Insuffisance cardiaque

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables survenant chez plus d'un pourcent des patients avec insuffisance cardiaque traités par comprimés d'énalapril sont indiqués ci-après. Les incidences représentent les expériences tirées d'essais cliniques contrôlés aussi bien que non contrôlés (la durée maximale du traitement était d'environ un an). Chez les patients traités par placebo, les

incidences signalées sont tirées des essais contrôlés (la durée maximale du traitement est de 12 semaines). Le pourcentage de patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave [New York Heart Association (NYHA) Classe IV] était de 29 et de 43 pourcent, respectivement, pour les patients traités par comprimés d'énalapril et les patients traités par placebo.

Tableau 2 - Insuffisance cardiaque congestive

	Comprimés d'énalapril N=673	Placebo N=339
Général		
Effets orthostatiques	2,2	0,3
Syncope	2,2	0,9
Douleur thoracique	2,1	2,1
Fatigue	1,8	1,8
Douleur abdominale	1,6	2,1
Asthénie	1,6	0,3
Cardiovasculaire		
Hypotension	6,7	0,6
Hypotension orthostatique	1,6	0,3
Angine de poitrine	1,5	1,8
Infarctus du myocarde	1,2	1,8
Gastro-intestinal		
Diarrhée	2,1	1,2
Nausées	1,3	0,6
Vomissements	1,3	0,9
Nerveux/psychiatrique		
Étourdissements	7,9	0,6
Maux de tête	1,8	0,9
Vertiges	1,6	1,2
Respiratoire		
Toux	2,2	0,6
Bronchite	1,3	0,9
Dyspnée	1,3	0,4
Pneumonie	1,0	2,4
Peau		
Éruptions cutanées	1,3	2,4
Génito-urinaire		
Infection du tractus urinaire	1,3	2,4

Effets indésirables moins fréquents au médicament dans le cadre d'essais cliniques (<1 %) -

Insuffisance cardiaque

Cardiovasculaire : Palpitations.

Musculo-squelettiques : Crampes musculaires.

Système nerveux/psychiatriques : Insomnie.

Peau : Prurit.

Sens spéciaux : Altération du goût.

Génito-urinaire : Insuffisance rénale, impuissance.

Observations hématologiques et anomalies des résultats de laboratoire

Hyperkaliémie : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénales)

Créatinine, azote uréique sanguin : Des augmentations de la créatinine sérique et de l'azote uréique sanguin ont été signalées chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients avec hypertension essentielle traités seulement par les comprimés d'énalapril.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, qui recevaient également des diurétiques et/ou de la digitale, les augmentations de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, habituellement réversibles à la cessation des comprimés d'énalapril et/ou du traitement concomitant, ont été observées chez environ 9,7 % des patients.

Hémoglobine et hématoците : Des diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (moyenne d'environ 0,34 g % et 1,0 vol%, respectivement) sont survenues fréquemment chez les patients hypertendus ou atteints d'une insuffisance cardiaque congestive, mais elles étaient rarement d'importance clinique. Dans le cadre des essais cliniques, moins de 0,1 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'une anémie.

Hépatique : Une augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique a été notée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Patients pédiatriques : Dans le cadre d'un essai clinique contrôlé par placebo de quatre semaines, 110 patients pédiatriques hypertendus (6 à 16 ans) ont reçu le médicament pendant 14 jours, parmi lesquels 51 ont été traités pendant une période de quatre semaines. Le profil d'effets indésirables n'était pas différent de celui observé chez les patients adultes.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Effets indésirables signalés au cours d'essais non contrôlés et/ou l'expérience post-commercialisation

D'autres expériences cliniques indésirables graves ayant survenues suite à la commercialisation du médicament ou expériences indésirables survenant chez 0,5 à 1,0 pourcent des patients avec hypertension ou insuffisance cardiaque dans des essais cliniques sont indiquées ci-après et, à l'intérieur de chaque catégorie, en ordre décroissant de gravité.

Généralités

Réactions anaphylactoïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cardiovasculaire

Arrêt cardiaque; infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, possiblement attribuables à une hypotension excessive chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); embolie pulmonaire et infarctus; œdème pulmonaire; angine de poitrine; arythmie, y compris bradycardie et tachycardie auriculaires; fibrillation auriculaire; palpitations, phénomène de Raynaud.

Gastro-intestinal

Iléus, pancréatite, insuffisance hépatique, hépatite (jaunisse cholestatique ou hépatocellulaire), anomalies de la fonction hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), méléna, anorexie, dyspepsie, constipation, glossite, stomatite, bouche sèche.

Hématologique

Rares cas de neutropénie, thrombocytopénie, anémie hémolytique et aplasie médullaire.

Métaboliques

De rares cas d'hypoglycémie chez des patients diabétiques prenant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Musculo-squelettique

Crampes musculaires.

Système nerveux/psychiatrique

Vertiges, dépression, confusion, ataxie, somnolence, insomnie, nervosité, neuropathie périphérique (par ex., paresthésie, dysesthésie), rêves anormaux.

Respiratoire

Bronchospasme, rhinorrhée, maux de gorge et enrouement, asthme, infection des voies respiratoires supérieures, infiltrats pulmonaires, pneumonie à éosinophiles.

Peau

Dermatite exfoliative, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus, herpès zoster, érythème polyforme, urticaire, prurit, alopecie, bouffées congestives, diaphorèse, photosensibilité.

Cinq sens

Vision brouillée, altération du goût, anosmie, tintement, conjonctivite, yeux secs, larmoiement, atteinte auditive.

Génito-urinaire

Insuffisance rénale, oligurie, dysfonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), douleur au flanc, gynécomastie, impuissance.

On a signalé un complexe de symptômes qui peuvent comprendre quelques-uns ou tous les symptômes qui suivent : fièvre, sérite, vasculite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, un anticorps antinucléaire positif (AAN), taux de sédimentation érythrocytaire élevé, éosinophilie et leucocytose. Une éruption cutanée, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir. Ces symptômes peuvent être réversibles à la cessation du traitement.

Dans de très rares cas, un œdème angioneurotique intestinal a été signalé sous l'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont l'énalapril.

Surveillance et essais de laboratoire : Hyponatrémie

VASOTEC^{MD} IV :

Aperçu des effets indésirables au médicament

Puisque l'énalapril est converti en énalaprilate, on pourrait s'attendre à ce que les réactions indésirables associées aux comprimés d'énalapril surviennent également avec Vasotec IV.

L'incidence d'hypotension symptomatique est de 3,4 % avec Vasotec IV. D'autres expériences indésirables survenant chez plus d'un pourcent des patients étaient les maux de tête (2,9 %) et les nausées (1,1 %).

Les effets indésirables survenant chez 0,5 à 1,0 % des patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés comprennent l'infarctus du myocarde, la fatigue, les étourdissements, la fièvre, les éruptions cutanées et la constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Hypotension - Patients recevant un traitement diurétique : Les patients prenant des diurétiques et particulièrement ceux chez qui un traitement diurétique vient d'être entrepris peuvent présenter, à l'occasion, une baisse importante de la tension artérielle après le début du traitement à l'énalaprilate. On peut réduire au minimum la possibilité d'effets hypotensifs avec l'énalaprilate en cessant le diurétique ou en augmentant l'apport de sel avant d'entreprendre le traitement à l'énalaprilate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si on ne peut pas interrompre la prise de diurétiques, le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite pendant au moins une heure après la dose initiale de Vasotec IV (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Agents augmentant le potassium sérique : En diminuant la production d'aldostérone, l'énalaprilate peut provoquer une hausse du potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium doivent être administrés uniquement pour l'hypokaliémie documentée et avec prudence et surveillance fréquente du potassium sérique, particulièrement chez les patients avec une atteinte de la fonction rénale, car ils peuvent provoquer une augmentation significative du potassium sérique. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium doivent également être utilisés avec prudence.

Agents qui provoquent la libération de rénine : L'effet antihypertensif de Vasotec IV est augmenté par les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (par ex., diurétiques).

Agents agissant sur l'activité sympathique : Les agents agissant sur l'activité sympathique (par ex., ganglioplégiques ou antiadrénergiques) peuvent être utilisés avec prudence.

Sels de lithium : Comme pour les autres médicaments qui éliminent le sodium, la clairance du lithium peut être réduite. Les concentrations sériques de lithium doivent donc être surveillées attentivement si des sels de lithium doivent être administrés.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 : Chez certains patients avec une fonction rénale compromise qui sont traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA peut provoquer une détérioration supplémentaire de la fonction rénale.

Or : Des réactions nitritoïdes (les symptômes comprennent les bouffées vasomotrices, les nausées, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont été signalées chez de rares patients traités par de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) conjointement avec un inhibiteur de l'ECA dont l'énalaprilate (Vasotec IV) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène

L'inhibition double du système rénine-angiotensine avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie. Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Vasotec IV pour administration intraveineuse seulement

Considérations posologiques

- Les patients dialysés doivent faire l'objet d'une attention spéciale.

Posologie recommandée et modification posologique

La dose est de 1,25 mg toutes les six heures administrée par voie intraveineuse au cours d'une période d'au moins cinq minutes. Une réponse clinique est habituellement observée en moins de 15 minutes. Il se peut que les effets maximaux après la première dose ne surviennent pas pendant une période allant jusqu'à quatre heures après l'administration. Les effets maximaux de la deuxième dose et des doses subséquentes peuvent dépasser ceux de la première.

Aucun schéma posologique de Vasotec IV n'a été clairement démontré comme étant plus efficace pour le traitement de l'hypertension que 1,25 mg toutes les six heures. Cependant, dans le cadre d'études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension, des doses aussi élevées que 5 mg toutes les six heures étaient bien tolérées pendant une période allant jusqu'à 36 heures. L'expérience avec des doses de plus de 20 mg par jour est inadéquate.

Dans les études portant sur des patients hypertendus, Vasotec IV n'a pas été administré pendant des périodes de plus de 48 heures. Dans d'autres études, des patients ont reçu Vasotec IV pendant une période aussi longue que sept jours. La dose pour les patients qui sont transférés au Vasotec IV à partir d'un traitement oral pour l'hypertension avec énalapril est de 1,25 mg toutes les six heures administrée par voie intraveineuse au cours d'une période d'au moins cinq minutes. Pour la transition du traitement intraveineux au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril est de 5 mg une fois par jour avec ajustements posologiques subséquents, au besoin.

Patients recevant un traitement diurétique : Pour les patients traités par des diurétiques, la dose initiale recommandée pour l'hypertension est de 0,625 mg administrée par voie intraveineuse au cours d'une période d'au moins cinq minutes. Une réponse clinique est habituellement observée en moins de 15 minutes. Il se peut que les effets maximaux après la première dose ne surviennent pas pendant une période allant jusqu'à quatre heures après l'administration, bien que la majeure partie de l'effet apparaisse habituellement durant la première heure. Si la réponse clinique est inadéquate après une heure, la dose de 0,625 mg peut être répétée. Des doses supplémentaires de 1,25 mg peuvent être administrées à intervalles de six heures.

Pour la conversion du traitement intraveineux au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril pour les patients ayant répondu à 0,625 mg d'énalaprilate toutes les six heures est de 2,5 mg une fois par jour avec ajustements posologiques subséquents, au besoin.

Ajustement posologique pour l'insuffisance rénale : La dose habituelle de 1,25 mg d'énalaprilate toutes les six heures est recommandée pour les patients avec une clairance de la créatinine >30 ml/min [$>0,50$ ml/s] (créatinine sérique allant jusqu'à environ 3 mg/dl [$265,2$ μ mol/l]). Pour les patients avec clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min [$\leq 0,50$ ml/s] (créatinine sérique ≥ 3 mg/dl [$\geq 265,2$ μ mol/l]), la dose initiale est de 0,625 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Si la réponse clinique est inadéquate après une heure, la dose de 0,625 mg peut être répétée. Des doses supplémentaires de 1,25 mg peuvent être administrées à intervalles de six heures.

Pour les patients dialysés, la dose initiale doit être de 0,625 mg toutes les six heures (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition membranaire).

Pour la conversion du traitement intraveineux au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril est de 5 mg une fois par jour pour les patients avec clairance de la créatinine >30 ml/min [$>0,50$ ml/s] et de 2,5 mg une fois par jour pour les patients avec clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min [$\leq 0,50$ ml/s]. La posologie doit alors être ajustée selon la réponse de la tension artérielle.

Administration

Vasotec IV peut être administré par voie intraveineuse tel que fourni, ou il peut être mélangé avec jusqu'à 50 ml de l'un des diluants suivants :

Dextrose 5 % pour injection

Chlorure de sodium 0,9 % pour injection

Chlorure de sodium 0,9 % pour injection dans dextrose 5 % pour injection

Dextrose 5 % dans un soluté lactate de Ringer pour injection

Les solutions diluées doivent être utilisées dans les 24 heures.

Produits parentéraux: Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour la clarté, les matières particulaires, la précipitation, la décoloration et les fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions montrant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées.

SURDOSAGE

Des données limitées sont disponibles pour le surdosage chez les humains.

Le traitement recommandé du surdosage est la perfusion intraveineuse de solution saline normale. L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition membranaire).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Vasotec IV est un métabolite actif de l'énalapril et il est utilisé dans le traitement de l'hypertension.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur; l'angiotensine II. L'énalaprilate est un inhibiteur de l'ECA. L'inhibition de l'ECA provoque une diminution des concentrations plasmatiques de l'angiotensine II, ce qui provoque une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (en raison de l'élimination du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que cette dernière diminution soit faible, elle provoque une légère augmentation du potassium sérique.

L'ECA est identique à la kininase II. Donc, Vasotec IV peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. Le rôle que ceci joue sur les effets thérapeutiques de l'un ou l'autre des médicaments est toutefois inconnu.

Bien que le mécanisme par lequel Vasotec IV abaisse la tension artérielle soit jugé être principalement la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, Vasotec IV abaisse également la tension artérielle chez les patients avec hypertension à rénine basse.

Pharmacodynamique

L'administration de Vasotec IV aux patients hypertendus provoque une baisse de la tension artérielle en position couchée aussi bien qu'en position debout. L'interruption brusque de Vasotec IV n'a pas été associée à une augmentation rapide de la tension artérielle. Suite à l'administration de Vasotec IV, le début d'action survient habituellement en 15 minutes, avec l'effet maximum survenant en une à quatre heures. Aux doses recommandées, on a montré que l'effet antihypertenseur était maintenu pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, l'effet peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'obtention d'une réduction optimale de la tension artérielle peut parfois nécessiter plusieurs semaines de traitement.

Dans des études hémodynamiques chez les patients souffrant d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle était accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique avec une augmentation du débit cardiaque et un changement limité ou aucun changement de la fréquence cardiaque.

Les études chez les chiens indiquent que l'énalaprilate ne pénètre pas dans le cerveau.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Vasotec IV n'a pas été étudié chez les enfants et, par conséquent, l'utilisation n'est pas recommandée au sein de ce groupe d'âge.

Race : L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement plus élevé chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Insuffisance rénale : L'élimination de l'énalaprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale est similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale jusqu'à ce que le taux de filtration glomérulaire soit de 30 ml/min (0,50 ml/s) ou moins. Avec une fonction rénale à ≤ 30 ml/min ($\leq 0,50$ ml/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le temps jusqu'à la concentration maximale augmente, et le temps jusqu'à l'état d'équilibre peut être retardé. L'énalaprilate est dialysable au taux de 62 ml/min (1,03 ml/s).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Vasotec IV 1,25 mg par ml, est une solution claire et incolore, qui est fournie en flacons de 1 et de 2 ml.

Chaque millilitre de Vasotec IV contient de l'énalaprilate 1,25 mg (équivalent anhydre), du chlorure de sodium 6,2 mg pour ajuster la tonicité, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (à environ 7,0), de l'eau pour injection q.s., avec alcool benzylique 9 mg, en tant qu'agent de conservation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

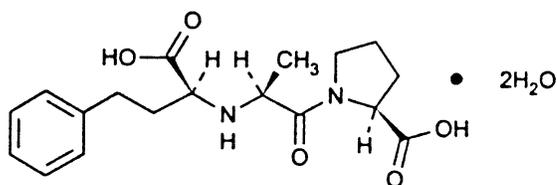
Nom propre : énalaprilate

Nom chimique : L-Proline, 1-[N-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-, dihydrate, (S)-.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{24}N_2O_5 \cdot 2H_2O$

384,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'énalaprilate est une poudre cristalline de couleur blanc à blanc cassé qui fond à 143°C. Elle est modérément soluble dans le méthanol et dans le diméthylformamide; légèrement soluble dans l'eau (pH 3) et dans l'alcool isopropylique; très légèrement soluble dans l'acétone, dans l'alcool et dans l'hexane; pratiquement insoluble dans l'acétonitrile et dans le chloroforme. Le pKa¹ et le pKa² sont, respectivement, de 3,3 et de 7,6.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

Étude	Espèce/race	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Étendue	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur l'ECA sérique total chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague/Dawley	12 expérimental 6 placebo	PO	10 mg/kg/jour pendant 7 ou 14 jours	Augmentation de 79 % de l'ECA après 7 jours et de 140 % après 14 jours
	Chiens Beagle mâles	3 chiens	PO	10 mg/kg (base libre) pendant 7 ou 14 jours	Augmentation de 30 % de l'ECA après 7 jours et de 48 % après 14 jours
		3 chiens	PO	30 mg/kg/jour pendant 3 jours	Augmentation de 1,5 fois de l'ECA
Inhibition de l'ECA <i>in vivo</i> chez les rats et les chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats mâles Sprague/Dawley (Blue Spruce)	6 rats	IV PO	3, 10, 30 mcg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE ₅₀ est de 14,0 mcg/kg IV et de 0,29 mg/kg PO
	Chiens de race mélangée ou Beagle (mâles ou femelles)	6 chiens par dose	IV	30, 130, 430 1 430 mcg/kg	Inhibition liée à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine DE ₅₀ : Énalaprilate : 6,4 mcg/kg. Maléate d'énalapril : 278 mcg/kg.
Effet de l'énalaprilate sur la réponse vasodilatatrice du membre arrière canin à la bradykinine et réponse vasoconstrictive aux angiotensines	Chiens anesthésiés mâles ou femelles	4 chiens	IV	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE ₅₀ = 4,8 (4,4 à 5,2 mcg/kg) IV

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/race	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Étendue	Résultats
Activité antihypertensive chez des rats carencés en sodium	Rats mâles Sprague/Dawley	6 rats/groupe et au moins 8 groupes de traitement	PO	Énalapril 1 à 10 mg/kg	L'énalapril a produit une baisse liée à la dose de la TA systolique pendant 3 heures ou plus
Effet sur les rats avec hypertension rénale (technique de Grollman)	Rats mâles Sprague/Dawley	La plupart des groupes = 6 à 8 rats/groupe de traitement	PO	Énalapril 3,0 mg/kg	L'énalapril a produit une baisse moyenne de la tension systolique de ≈20 mmHg et une légère tachycardie.
Rapport entre le blocage de l'angiotensine 1 et la baisse de la tension artérielle chez les rats spontanément hypertendus, les rats atteints d'hypertension rénale, et les chiens atteints d'hypertension rénale et les chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague/Dawley chiens normotendus (de race mélangée)	Au moins 4 à 5 rats/groupe et au moins 3 chiens par groupe	PO	Énalapril 0,1 à 3 mg/kg	La période de diminution de la tension artérielle ne coïncidait pas avec la période d'inhibition maximale de la réponse vasopressive à l'angiotensine I

Autres effets

Étude	Espèce/race	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Étendue	Résultats
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez les chiens	Chiens de race mélangée	4/groupe	PO	1,0 mg/kg b.i.d pendant 3 jours	Aucune détérioration ultérieure de l'insuffisance rénale aiguë n'est survenue.
Autoradiographie du corps entier	Hamsters dorés	Min. 16	PO	5 mg/kg	Aucune radioactivité n'a été relevée dans la moelle épinière ou le cerveau de hamsters mâles ou femelles.

TOXICOLOGIE

VALEURS DL₅₀

Voie d'administration	Espèce	Sexe	MSDRL ^a	NMB/RL ^b
Orale	Souris	Mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	Rat	Mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	Souris	Mâle	-	900 mg/kg
		Femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	Mâle	-	950 mg/kg
		Femelle	-	850 mg/kg
Sous-cutanée	Souris	Mâle	-	1 150 mg/kg
		Femelle	-	1 500 mg/kg
	Rat	Mâle	-	1 750 mg/kg
		Femelle	-	1 400 mg/kg

^a Merck Sharp and Dohme Research Laboratories, West Point, PA, É.-U.

^b Nippon Merck-Banyu Co., Menuma, Japon

Signes de toxicité : ptose, activité réduite, bradypnée, perte de redressement, ataxie, dyspnée, et convulsions cloniques.

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	Orale	0, 10, 30, 90	<p>À toutes les doses : légère baisse du gain pondéral.</p> <p>À 30 et 90 mg/kg/jour : augmentation liée à la dose de l'azote uréique sanguin chez les mâles.</p>
Rat	3 mois	15 M + 15 F	Orale	0, 10, 30, 90	<p>À toutes les doses : légère baisse du gain pondéral et du sodium sérique, légère augmentation du potassium sérique. Légère augmentation du poids des reins et légère diminution du poids du cœur.</p> <p>À 30 et 90 mg/kg/jour : augmentation liée à la dose de l'azote uréique du sang.</p>

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 an	25 M + 25 F	Orale	0, 10, 30, 90	<p>Sacrifice intérimaire à six mois : chez les mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour, le poids des reins était significativement plus élevé ($P \leq 0,05$) que celui des témoins.</p> <p>1 an : Diminution liée à la dose du gain pondéral (7 à 19 %) Augmentation liée à la dose de l'azote uréique sérique chez les mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 m respectivement). Trois femelles du groupe à fortes doses ont présenté des taux élevés d'azote uréique sérique. Les valeurs potassiques sériques étaient augmentées (0,1 à 0,8 mEq/l) chez les rats mâles du groupe à fortes doses. Chez les mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour, le poids des reins était significativement plus élevé ($P \leq 0,05$) que celui des témoins.</p>
Rat	1 mois	20 M + 20 F	Orale	0, 90 et 90 avec solution physiologique salée pour boire	<p>Sans supplément : gain pondéral réduit (8 à 19 %), augmentation de l'azote uréique sérique (jusqu'à 62,8 mg%).</p> <p>Avec supplément : gain pondéral et niveaux d'azote uréique sérique similaires à ceux des témoins.</p>
Rat (carence en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	Orale	0, 90	Une augmentation marquée de la toxicité comprenait : mort, perte pondérale, augmentations marquées de l'azote uréique sérique, de la créatinine et du potassium, dégénérescence des tubules rénaux.
Chien Beagle	1 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduites à 60 (4 doses seulement)	<p>À 30 mg: Un chien a présenté une augmentation de l'azote uréique sanguin et une dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p>À fortes doses : 6/6 : décès (7 à 12 jours) Augmentation de l'azote uréique sérique, du glucose, de SGOT, de SGPT et du potassium; baisse du</p>

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					sodium et chlorure sériques; dégénérescence des tubules rénaux et augmentation de la graisse hépatocellulaire.
Chien Beagle	3 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p>À toutes les doses : légère baisse du sodium sérique.</p> <p>À 30 mg : 2/6 : décès Augmentation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p>À 90 mg : 5/6 : décès Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose sérique, de SGOT, de SGPT, de la phosphatase alcaline et du potassium. Diminution de chlorure sérique; dégénérescence des tubules rénaux, augmentation de la graisse hépatocellulaire; nécrose hépatocellulaire.</p>
Chien Beagle	1 an	5 M + 5 F	Orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament n'a été observé.
Chien Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0; 60 avec et sans supplément de solution salée	<p>Chiens traités sans supplément : 3/6 : décès 4/6 : augmentation de l'azote uréique sérique 3/6 : diminution de chlorure sérique, augmentation du SGOT, SGPT et du potassium 1/6 : augmentation de la phosphatase alcaline 1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le premier animal qui est mort) 5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères).</p> <p>Chiens traités avec supplément de solution salée : 0/6 : décès 3/6 : augmentation de l'azote uréique sérique 1/6 : très légère nécrose tubulaire rénale et vacuolisation modérée des cellules tubulaires rénales</p>

Toxicité subaiguë et chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux/Groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0; 90 avec et sans supplément de solution salée	<p>Chiens traités sans supplément : 6/6 : décès 6/6 : augmentation de l'azote uréique sérique, de la créatinine et de SGPT 5/6 : augmentation de SGOT 2/6 : augmentation du potassium sérique 5/6 : dégénérescence tubulaire rénale marquée 1/6 : dégénérescence tubulaire rénale modérée 6/6 : atrophie thymique légère à marquée 3/6 : ulcération de l'œsophage distal 2/6 : lésions des muqueuses buccales</p> <p>Chiens traités avec supplément : 2/6 : décès 6/6 : augmentation de l'azote uréique sérique, créatinine 3/6 : augmentation de SGOT et SGPT 0/6 : augmentation de potassium 2/6 : dégénérescence tubulaire rénale modérée 4/6 : légère dégénérescence tubulaire rénale 4/6 : atrophie thymique légère à modérée 3/6 : dégénérescence du foie</p>

Études sur la tératogénèse

Espèce	Nombre d'animaux/Groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Jour 15 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation	<p>À tous les niveaux posologiques : – Diminution du gain pondéral de la mère les jours 15 à 20 – Retard lié à la dose de la croissance des petits F1 durant la lactation</p> <p>À 90 mg/kg/jour : le poids moyen, par portée, des petits le jour 1 était significativement inférieur à celui des témoins</p>

Études sur la tératogénèse

Espèce	Nombre d'animaux/Groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + solution salée 200 + solution salée	Jours 6 à 17 de la gestation	Diminution du gain pondéral de la mère à 100 et 200 mg/kg/jour chez les rats sans supplément. Aucun effet lié au traitement sur le statut reproductif ou effet tératogène chez l'un des groupes.
Rat (CLEA Japan Inc-JLC:SD)	25 F	0, 12, 120, 1 200 1 200 + solution salée	Jours 6 à 17 de la gestation	<p>Rats traités sans supplément :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gain pondéral moyen de la mère significativement réduit à toutes les doses <p>À 1200 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminution légère mais significative du poids du fœtus - Augmentation du nombre de fœtus comportant la variation squelettique au niveau de la 14^e côte - Diminution du nombre de fœtus avec vertèbres caudales ossifiées <p>Rats traités avec supplément : Aucun signe de toxicité pour la mère ou le fœtus</p>
Lapin (albinos de la Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salée)	Jours 6 à 18 de la gestation	<p>À 3 et 10 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun effet lié au traitement sur le statut reproductif ou la tératogénicité n'a été observé. <p>À 30 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 décès - Diminution de l'ingestion d'aliments et d'eau - Augmentation significative du nombre moyen de résorptions par portée - 2 avortements - Aucun signe de tératogénicité n'a été observé.

Études sur la fécondité et l'évaluation postnatale

Espèce	Nombre d'animaux/Groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	Mâles : 70 jours avant l'accouplement jusqu'au retrait des femelles. Femelles : 15 jours avant l'accouplement et tout au long de la gestation.	Aucun effet sur le statut reproductif n'a été observé à quelle que dose que ce soit. Mâles à 30 et 90 mg/kg/jour: <ul style="list-style-type: none">À environ 14 semaines d'âge et après 6 semaines d'administration, les mâles F0 ont commencé à produire un nombre accru de bouchons séminaux et d'organes génitaux lacérés.À la cessation du traitement, le gain pondéral était significativement réduit chez les mâles F0.Une légère réduction, liée au traitement, du gain pondéral post-sevrage moyen chez les mâles F1 des groupes 30 et 90 mg/kg/jour. Femelles à 30 et 90 mg/kg/jour : <ul style="list-style-type: none">Gain pondéral réduit durant la gestation. Petits : Poids corporels réduits chez les petits F1 à 90 mg/kg/jour le jour 1 après l'accouchement suivi d'un retard du développement post-natal. Incidence accrue de décès de petits F1 à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.

Études de mutagénicité

L'énalapril n'était pas mutagène dans le test d'Ames de mutagénicité microbienne avec ou sans activation métabolique, dans le dosage Rec-Assay, l'échange de chromatides sœurs avec des cellules de hamsters chinois de culture (jusqu'à 20 mg/ml) et le test de micronucléus sur des souris.

Test d'aberrations chromosomiques *in vitro* : l'énalapril était clastogène à 10 et 20 mg/ml mais non à 5 mg/l.

Études de cancérogénicité

Il n'y avait aucun signe d'un effet cancérigène lorsque l'énalapril était administré pendant 106 semaines aux rats (Charles River CD-1) à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (150 fois la dose humaine quotidienne maximale).

L'énalapril a également été administré pendant 94 semaines à des souris mâles et femelles (Charles River CD-1) à des doses allant jusqu'à 90 et 180 mg/kg/jour, respectivement, (150 et 300 fois la dose quotidienne maximale pour l'homme) et aucun signe de cancérogénicité n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-70.
2. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers; relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:363-8.
3. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK-421: Angiotensin II - Renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:461-7.
5. Cleary JP, Taylor JW. Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(3):177-86.
6. Cleland JGF, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JIS, Ford I. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J* 1985;291:1309-12.
7. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH. Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(4):1154-9.
8. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:303-10.
9. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I, Davies RO. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet* 1981;ii:543-7.
10. Gomez HJ, Cirillo VJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors: the clinical pharmacology of captopril and enalapril maleate. *Clinical pharmacology and therapeutics (International Congress Series No. 604)*, Velasco, M. ed., Excerpta Medica, Amsterdam. 1983;52-7.

11. Hodsmann GP, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. Converting-enzyme inhibitor enalapril (MK-421) in treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 1982;285:1697-9.
12. Hodsmann GP, Brown JJ, Cumming AMM, Davies DL, East BW, Lever AF, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. Enalapril (MK-421) in the treatment of hypertension with renal artery stenosis, (Symposium: on the renin-angiotensin-aldosterone system: treatment of hypertension and heart failure, Milan, Italy, 28 May 1983). *J Hypertension* 1(Suppl. 1)1983;109-17.
13. Ibsen H, Egan B, Osterziel K, Vander A, Julius S. Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. *Hypertension* 1983;5(Suppl. D):184-91.
14. Larochelle P, Carruthers SG, Krip G. Comparison of monotherapy with enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. *Can Med Assoc J* 1987;(37):803-8.
15. McNabb WR, Brooks BA, Noormohamed F, Lant AF. The effect of enalapril on serum prolactin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:752-4.
16. Millar JA, Derx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:347-55.
17. Oberman A, Cutter GR, Rogers WJ, Mantle JA. Clinical Endpoints. 1982;341-55 in *Congestive Heart Failure*; ed. Braunwald E, Mock M, Watson J. Grune & Stratton.
18. Packer M, Hung Lee W, Yushak M, Medina N. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:847-53.
19. Packer M, Hung Lee W, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987;106(3):346-54.
20. Packer M, ed. Do vasodilators prolong life in heart failure? *N Engl J Med* 1987;316:1471-73.
21. Turini GA, Waeber B, Brunner HR. The renin-angiotensin system in refractory heart failure: Clinical, hemodynamic and hormonal effects of captopril and enalapril. *Eur Heart J* 1983;4:189-97.
22. Wilkins LH, Dustan HP, Walker JF, Oparil S. Enalapril in low-renin essential hypertension, *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):297-302.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr VASOTEC IV
(énalaprilate pour injection)

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque Vasotec IV a été approuvé pour la vente au Canada et il est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et il ne vous donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Vasotec IV. Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Vasotec IV est disponible **uniquement sur ordonnance** de votre médecin. Vasotec IV est administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé compétent.

Vasotec IV est utilisé pour :

- réduire la tension artérielle élevée

Lorsque la **tension artérielle** est élevée, la charge de travail du cœur et des artères augmente de sorte qu'avec le temps ces organes ne fonctionnent peut-être pas aussi bien qu'ils le devraient. Ceci peut ensuite provoquer des lésions aux « organes vitaux » : cerveau - cœur - reins, et provoquer un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie des vaisseaux sanguins ou une maladie rénale.

Si votre médecin a recommandé une alimentation particulière, moins de sel par exemple, vous devez la suivre attentivement. Ceci pourrait aider votre médicament à mieux contrôler votre tension artérielle. Votre médecin peut également vous recommander de perdre du poids. Suivez ces recommandations.

Les effets de ce médicament :

Vasotec IV fait partie d'une classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ils abaissent la tension artérielle en bloquant spécifiquement une substance d'origine naturelle appelée angiotensine II. L'angiotensine II resserre normalement vos vaisseaux sanguins. Vasotec IV les décontracte et aide donc à réduire la tension artérielle élevée.

Vasotec IV est une substance active de l'énalapril produite durant le métabolisme et elle est utilisée dans le traitement de l'hypertension.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, **mais il aide à la contrôler**. Vous devrez peut-être prendre des médicaments contre l'hypertension toute votre vie.

Présentez-vous à vos rendez-vous réguliers avec votre médecin, même si vous vous sentez bien. Il se peut que vous ne puissiez pas

reconnaître facilement l'hypertension parce que « vous ne ressentez aucun symptôme »; mais votre médecin peut mesurer très facilement votre tension artérielle et vérifier comment le médicament la contrôle.

Lisez attentivement les informations qui suivent. **Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez besoin d'explications ou d'informations ultérieures.**

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas Vasotec IV si vous :

- êtes allergique à l'énalaprilate ou à tout autre composant de Vasotec IV (voir **Les ingrédients non médicinaux importants**);
- présentez des antécédents d'enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge; ou de difficulté soudaine à respirer ou à avaler;
- avez reçu un diagnostic d'enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge; ou de difficulté soudaine à respirer ou à avaler en raison de facteurs génétiques ou pour des raisons inconnues (veuillez vous reporter à la section **Effets secondaires et que faire à leur sujet**).
- prenez déjà un médicament antihypertenseurs contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) et souffrez de diabète ou d'insuffisance rénale.

L'ingrédient médicinal est :

Chaque millilitre de Vasotec IV contient 1,25 mg d'énalaprilate.

Les ingrédients non médicinaux importants sont:

Chaque millilitre de Vasotec IV contient les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de sodium 6,2 mg pour ajuster la tonicité, hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (à environ 7,0), eau pour injection, q.s.; avec alcool benzylique 9 mg, comme agent de conservation.

Les formes posologiques sont :

Vasotec IV 1,25 mg/ml dans des flacons contenant 1 et 2 ml.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Vasotec IV ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Vasotec IV, cessez de prendre le médicament et veuillez contacter votre médecin dès que possible.

Ce médicament peut ne pas convenir à certaines personnes.

Consultez votre médecin, votre membre du personnel infirmier ou votre pharmacien AVANT de prendre VASOTEC IV si :

- Vous avez précédemment pris Vasotec IV ou un autre médicament du même type – inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) tels qu'énalapril, lisinopril, captopril, et vous étiez allergique ou avez mal réagi à ce médicament, particulièrement si vous avez fait l'expérience d'une enflure du visage, des lèvres, de la langue

ou de la gorge, ou avez soudainement éprouvé de la difficulté à respirer ou avaler. Ce sont (des symptômes d'états appelés œdème angioneurotique héréditaire ou œdème angioneurotique idiopathique).

- **Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou d'œdème angioneurotique idiopathique (œdème angioneurotique de cause inconnue).**
- Des étourdissements ou une somnolence peuvent parfois survenir lors de la prise du médicament pour abaisser la tension artérielle. Par conséquent, avant d'accomplir des tâches qui peuvent nécessiter une attention spéciale (la conduite d'une automobile ou l'utilisation d'une machine dangereuse), attendez de savoir comment vous répondez à votre médicament.
- Vous devez savoir que les patients de race noire sont plus susceptibles de présenter des réactions de ce type aux inhibiteurs de l'ECA.
- **Vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous songez à devenir enceinte.** La prise de Vasotec IV durant la grossesse peut causer des lésions ou même la mort de votre bébé en développement. Ce médicament **ne doit pas** être utilisé durant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Vasotec IV, cessez de prendre le médicament et avisez-en votre médecin dès que possible. Il se peut que Vasotec IV passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Vasotec IV.
- Vous souffrez d'hypotension (état qui se manifeste par perte de conscience ou étourdissements surtout lorsque vous êtes debout).
- Vous subissez une dialyse.
- Vous présentez l'une de ces conditions :
 - diabète;
 - maladie cardiaque ou vasculaire;
 - maladie hépatique;
 - maladie rénale.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous prenez des «pilules anti-rétention d'eau» ou des suppléments de potassium.
- Vous utilisez des succédanés du sel contenant du potassium avec vos aliments.
- Vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec VASOTEC IV n'est pas recommandée.
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA parce que le nom de son ingrédient médicinal se termine par « **-SARTAN** ».

Vous devez également informer votre médecin ou votre pharmacien si vous avez récemment souffert de vomissements ou de diarrhée à un niveau excessif.

Si vous êtes diabétique et prenez des médicaments oraux pour traiter le diabète ou de l'insuline, vous devez surveiller de près votre glycémie à la recherche de bas niveaux, surtout au cours du premier mois du traitement par Vasotec IV.

Si vous devez subir une intervention dentaire ou autre, informez le dentiste ou le médecin en charge que vous prenez ce médicament.

N'oubliez pas – Ce médicament est prescrit pour l'état particulier dont vous souffrez. **Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes et ne l'utilisez pour aucune autre affection.**

Vasotec IV n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants.

N'utilisez aucun médicament périmé.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez aucun autre médicament à moins d'en avoir discuté avec votre médecin ou pharmacien. Certains médicaments ont tendance à augmenter votre tension artérielle, par exemple, les médicaments en vente libre pour le contrôle de l'appétit, l'asthme, le rhume, la toux, la fièvre des foins et les problèmes de sinus, ou ils peuvent également mal réagir avec Vasotec IV.

Votre médecin ou pharmacien doit également savoir si vous prenez quelque autre médicament, sur ordonnance ou non. Il est particulièrement important d'informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

- des diurétiques ou des « pilules anti-rétention d'eau »; tout autre médicament pour abaisser la tension artérielle;
- des antidiabétiques et/ou de l'insuline;
- des médicaments contenant du potassium, des suppléments de potassium;
- des succédanés du sel qui contiennent du potassium, car ceux-ci peuvent provoquer des niveaux accrus de potassium dans le sang, ce qui peut entraîner des conséquences graves. Dans ces cas, il sera peut-être nécessaire à votre médecin d'ajuster la posologie de Vasotec IV ou de surveiller votre taux sanguin de potassium.
- du lithium (un médicament utilisé pour traiter un certain type de dépression);
- certains médicaments contre la douleur et l'arthrite, y compris l'or et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les produits suivants peuvent interagir avec VASOTEC IV :

- les médicaments antihypertenseurs, y compris les diurétiques (« pilules antirétention d'eau »); les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez); ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Votre médecin décidera du meilleur schéma posologique pour vous selon votre état particulier et vos relevés de tension artérielle.

La dose habituelle de Vasotec IV est de 1,25 mg administré toutes les 6 heures par perfusion intraveineuse.

Votre médecin décidera si et quand vous devez passer de Vasotec IV aux comprimés d'énalapril. Le cas échéant, la dose initiale habituelle de comprimés d'énalapril est de 5 mg une fois par jour.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec votre médecin ou pharmacien pour recevoir des soins médicaux promptly. Le symptôme que vous ressentiriez probablement est une sensation ébrieuse ou des étourdissements en raison d'une baisse soudaine ou excessive de la tension artérielle.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tout médicament, y compris Vasotec IV, peut causer des effets secondaires outre son action prévue. La plupart des gens ne présentent aucun problème lorsqu'ils prennent ces médicaments; mais si vous remarquez l'un des signes suivants, présentez d'autres effets secondaires, ou si l'état persiste ou empire, consultez un médecin.

- Toux sèche, mal de gorge
- La dose initiale peut causer une baisse de la tension artérielle plus forte que celle qui surviendra sous l'effet d'un traitement continu. Cette baisse peut se manifester par une sensation de perte de conscience ou des étourdissements, et il vous sera peut-être utile de vous allonger. Pour toute préoccupation, veuillez consulter votre médecin ou pharmacien.

	Essoufflement		√	
Peu fréquent	Réactions allergiques/œdème angioneurotique (difficulté soudaine à respirer ou avaler, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, des mains ou des pieds)			√
	Symptômes pseudogrippaux (fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption, démangeaison, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit)			√
	Insuffisance du foie telle que jaunisse, urine de couleur foncée/brune		√	
	Douleur abdominale	√		
	Taux faible de glucose chez les patients diabétiques	√		
	Perte d'appétit	√		

Il ne s'agit pas d'une liste exhaustive des effets secondaires. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien pour tout effet imprévu pendant que vous prenez Vasotec IV.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les flacons à une température variant entre 15 et 30 °C.

Une fois diluée, la solution doit être utilisée dans un délai de 24 heures.

Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Fatigue	√		
Étourdissements/perte de conscience/ Sensation ébrieuse, surtout après l'exercice, et/ou lorsqu'il fait chaud et que vous avez perdu beaucoup d'eau en transpirant			√
Hypotension		√	
Maux de tête	√		
Éruptions cutanées/démangeaisons		√	
Nausées/vomissements/ Diarrhée	√		
Toux persistante		√	
Douleur thoracique		√	

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits médicaux au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

En ligne, à <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :

Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789 ou
Par la poste, à l'adresse : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes port payé, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les directives de déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au : 1-800-361-3062

ou

par demande écrite, à :

145, rue Jules-Léger

Boucherville, (QC), Canada

J4B 7K8

ou par courriel, à :

medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 20 septembre 2013