

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-ENALAPRIL**

(comprimés d'énalapril)

2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg

Norme reconnue

Chaque comprimé renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de maléate d'énalapril, équivalant à 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg d'énalapril sodique

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 31 mars 2016

N° de contrôle de la présentation : 193250

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE.....	30
BIBLIOGRAPHIE	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	37

PrTEVA-ENALAPRIL

Comprimés d'énalapril

Chaque comprimé renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de maléate d'énalapril, équivalent à 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg d'énalapril sodique

Norme reconnue

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg	Amidon de maïs, amidon prégélatinisé, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg contiennent également les ingrédients suivants : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium HT, AD&C jaune ° 6 sur substrat d'aluminium HT, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium.

On déconseille de diviser les comprimés TEVA-ENALAPRIL. Chaque comprimé renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de maléate d'énalapril, équivalent à 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg d'énalapril sodique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-ENALAPRIL (énalapril) est indiqué pour le traitement :

- de l'hypertension essentielle ou rénovasculaire;
- de l'insuffisance cardiaque congestive.

Hypertension

TEVA-ENALAPRIL (énalapril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle ou rénovasculaire et s'administre généralement en association avec d'autres médicaments, en particulier avec des diurétiques thiazidiques.

L'administration de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) exige que l'on tienne compte des risques d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (> 65 ans) : Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Enfants (< 16 ans) : TEVA-ENALAPRIL (énalapril) peut être employé chez les enfants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance cardiaque

TEVA-ENALAPRIL (énalapril) est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique, auquel cas il est généralement administré en association avec des diurétiques et/ou des digitaux. Chez ces patients, TEVA-ENALAPRIL (énalapril) soulage les symptômes, augmente le taux de survie et réduit la fréquence des hospitalisations (voir ESSAIS CLINIQUES pour connaître les détails et les limites concernant les essais sur la survie). Le traitement par TEVA-ENALAPRIL (énalapril) doit être instauré sous étroite surveillance médicale.

Chez les patients asymptomatiques dont l'état est cliniquement stable et qui présentent un dysfonctionnement du ventricule gauche (fraction d'éjection $\leq 35\%$), l'énalapril réduit le taux d'évolution vers une insuffisance cardiaque manifeste et diminue la fréquence des hospitalisations en raison d'insuffisance cardiaque (voir ESSAIS CLINIQUES pour connaître les détails et les limites concernant les essais sur la survie).

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ENALAPRIL (énalapril) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce produit ou à l'un de ses ingrédients. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke relié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – y compris TEVA-ENALAPRIL – avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (diabète de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) est contre-indiqué (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) durant la grossesse peut nuire au fœtus, voire causer son décès. L'administration de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse

Généralités

Œdème de Quincke : De rares cas d'œdème de Quincke touchant le visage, les membres, les lèvres, la langue, la glotte et(ou) le larynx ont été signalés chez des patients recevant de l'énalapril. Cette réaction potentiellement mortelle peut survenir à tout moment durant le traitement.

De très rares cas de décès consécutifs à un œdème de Quincke associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été signalés. Les patients qui ont un œdème touchant la langue, la glotte ou le larynx risquent une obstruction des voies respiratoires, en particulier s'ils ont déjà subi une opération au niveau de ces voies. Si l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut immédiatement administrer un traitement approprié, dont l'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée (0,3 à 0,5 mL de solution à 1:1000), ou encore avoir recours à des mesures visant à dégager les voies respiratoires, si le cas l'exige.

En cas d'œdème de Quincke, interrompre rapidement l'administration de TEVA-ENALAPRIL et surveiller le patient de façon à s'assurer que les symptômes ont complètement disparu avant son congé. Même lorsque l'enflure se limite à la langue et que le patient ne présente pas de détresse respiratoire, ce dernier doit rester en observation prolongée, car cette réaction peut menacer le pronostic vital et l'administration d'antihistaminiques et de corticostéroïdes peut s'avérer insuffisante.

La survenue d'un œdème de Quincke pendant le traitement est une contre-indication à l'administration ultérieure de ce produit (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il semble que l'incidence d'œdème de Quincke durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA soit plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke sans relation avec les inhibiteurs de l'ECA peuvent être davantage exposés à cette affection lors d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la mTOR (la cible mammalienne de la rapamycine), tel que le temsirolimus, le sirolimus et l'évérolimus, peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Réactions anaphylactoïdes associées à la dialyse par membrane à haute perméabilité : Des cas de réactions anaphylactoïdes ont été signalés chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, dyspnée et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. L'utilisation d'un autre type de membrane doit être envisagée chez ces patients, ou encore le recours à une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation : Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA au cours d'une désensibilisation par venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). L'interruption temporaire (c.-à-d. pendant au moins 24 heures) du traitement par l'inhibiteur de l'ECA a permis d'éviter ces réactions chez ces patients, cependant celles-ci sont réapparues lors d'une exposition accidentelle ultérieure.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL : De rares cas de réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA au cours d'une aphérèse des LDL par le sulfate de dextran. Ces réactions ont pu être évitées par l'interruption momentanée du traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : Des cas d'hypotension symptomatique ont été signalés par suite de l'administration d'énalapril, lesquels sont généralement survenus à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la posologie. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolhémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie et(ou) à une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort a été observée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale. Compte tenu du risque d'hypotension chez ces patients, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale et de préférence, en milieu hospitalier. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines du traitement ainsi que lors de toute augmentation de la dose d'énalapril et(ou) du diurétique. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas d'hypotension, placer le patient en position couchée et, au besoin, lui administrer une perfusion intraveineuse de soluté physiologique salin. La survenue d'une hypotension transitoire

n'est pas une contre-indication à la prise de nouvelles doses d'énalapril; en effet, le traitement peut généralement être repris sans difficulté une fois que le remplissage vasculaire a normalisé la tension artérielle.

Sténose valvulaire : Étant donné que la diminution de la postcharge consécutive à l'administration de vasodilatateurs est moins prononcée chez les patients qui présentent une sténose aortique, il se pourrait fort bien, sur le plan théorique, que l'irrigation coronarienne de ces patients soit plus faible.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, comme l'énalapril, ou d'un agoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m²). L'emploi de TEVA-ENALAPRIL en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est donc contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris TEVA-ENALAPRIL, et d'autres agents qui inhibent le SRA, tels les ARA et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Oreilles/nez/gorge

Toux : Une toux sèche et persistante ne disparaissant généralement qu'après l'interruption du traitement ou après une réduction de la dose d'énalapril a été signalée. Semblable possibilité doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : Les patients diabétiques sous insuline ou antidiabétiques oraux doivent surveiller leur glycémie de près lorsqu'ils commencent à prendre un inhibiteur de l'ECA, et plus particulièrement pendant le premier mois de traitement combiné, car de rares cas d'hypoglycémie ont été signalés dans de telles circonstances. En outre, il semble que l'hypoglycémie soit plus susceptible d'apparaître au cours des premières semaines de traitement combiné ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Système sanguin

Neutropénie/agranulocytose : Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été signalés après l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En effet, on a fait état de plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne pouvait exclure une relation de cause à effet avec l'énalapril. L'expérience actuelle avec ce médicament indique toutefois que de tels cas sont rares. Envisager une surveillance périodique de la numération leucocytaire, en particulier chez les patients souffrant de collagénose vasculaire ou d'insuffisance rénale.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Des cas d'hépatite, d'ictère (hépatocellulaire et/ou cholestatique), d'élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été signalés à la suite de l'administration d'énalapril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

On recommande d'effectuer une exploration fonctionnelle hépatique complète ainsi que tout autre examen jugé nécessaire chez les patients qui éprouvent des symptômes inexplicables (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR) lors d'un traitement par TEVA-ENALAPRIL (énalapril), en particulier durant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, que l'on devrait du reste interrompre au besoin.

Aucune étude adéquate n'ayant été menée auprès de patients souffrant de cirrhose et/ou de dysfonction hépatique, il faut être très prudent lorsqu'on utilise l'énalapril chez des patients atteints de troubles hépatiques préexistants. On veillera en outre à obtenir un bilan hépatique initial complet avant d'administrer le médicament, après quoi on surveillera de près la réponse du patient ainsi que les effets métaboliques de l'agent.

Réactions nitritoïdes – Sels d'or : De rares cas de réaction nitritoïde (dont les symptômes comprennent des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'aurothiomalate de sodium injectable en concomitance avec de l'énalapril ou un autre inhibiteur de l'ECA (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie : L'énalapril inhibe la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine chez les patients qui subissent une chirurgie lourde ou une anesthésie avec des agents qui entraînent une hypotension. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion volumique.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité de ce système, comme ceux qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et plus rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou au décès. L'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque chez les patients vulnérables. L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA – y compris TEVA-ENALAPRIL – ou d'un ARA et d'un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-

médicament, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

L'emploi de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Hyperkaliémie : Environ 1 % des hypertendus participant aux essais cliniques sur l'énalapril ont présenté une hausse du potassium sérique supérieure à 5,7 mEq/L. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. Seuls 0,28 % des patients hypertendus ont dû interrompre le traitement en raison d'hyperkaliémie. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré ainsi que l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, éplérénone, triamtérène ou amiloride), de compléments de potassium ou de succédanés de sel à base de potassium. Étant donné que les compléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique et les succédanés de sel à base de potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie, ces agents doivent être utilisés avec prudence, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et ils ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée et sous réserve de dosages fréquents du potassium sérique. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Si l'on juge pertinent d'administrer TEVA-ENALAPRIL en concomitance avec l'un ou l'autre des agents susmentionnés, ceux-ci devront être utilisés avec prudence et le patient devra passer des examens réguliers destinés à mesurer les taux de potassium sérique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents entraînant une hausse de la kaliémie).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse comporte un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. L'administration de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation de la grossesse.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse a été associée à une morbidité fœtale et néonatale comprenant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible ainsi que le décès. Des cas d'oligoamnios, probablement dus à une malformation rénale du fœtus, ont également été signalés, cause de contracture des membres, de déformation craniofaciale et d'hypoplasie pulmonaire.

L'administration du médicament pendant le premier trimestre de la grossesse a également donné lieu à des cas de naissance prématurée, de persistance du canal artériel et autres malformations cardiaques, ainsi qu'à certaines malformations d'ordre neurologique.

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA, afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. L'exsanguino-transfusion ou la dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension ou l'insuffisance rénale; l'expérience que l'on a de ces procédés est toutefois limitée et n'a pas été associée à des bienfaits cliniques importants.

La dialyse péritonéale a permis d'éliminer l'énalapril de la circulation du nouveau-né, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique. Par ailleurs, cet agent pourrait également être éliminé par exsanguino-transfusion — en principe du moins —, mais ce procédé n'a pas encore été expérimenté.

Données chez l'animal

L'administration d'énalapril en doses de 1 mg/kg/j ou plus chez le lapin a entraîné des effets toxiques chez quelques mères et quelques fœtus. L'administration complémentaire d'une solution saline a permis d'éviter ces effets aux doses de 3 et 10 mg/kg/j, mais non à la dose de 30 mg/kg/j (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain). L'énalapril ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin.

On n'a pas observé de toxicité fœtale ni d'effet tératogène chez les petits de rates ayant reçu des doses d'énalapril atteignant 200 mg/kg/j (333 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Des cas de fœtotoxicité, se traduisant par une réduction du poids fœtal moyen, se sont manifestés chez les petits de mères ayant reçu 1200 mg/kg/j, mais tel n'a pas été le cas chez les animaux qui avaient reçu du soluté salin en sus. L'énalapril traverse la barrière placentaire chez le rat et le hamster.

Femmes qui allaitent : Étant donné que l'énalapril et l'énalaprilate se retrouvent à l'état de traces dans le lait maternel, l'emploi des inhibiteurs de l'ECA (TEVA-ENALAPRIL) n'est pas recommandé durant l'allaitement.

Enfants (< 16 ans) : L'innocuité et l'effet antihypertenseur du médicament ont été étudiés dans des essais de courte durée (un mois) chez des patients de 6 à 16 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

TEVA-ENALAPRIL n'est pas recommandé chez les nouveau-nés et chez les enfants dont la filtration glomérulaire est $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, car il n'existe aucune donnée sur l'emploi de l'énalapril chez ces patients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus graves observés lors d'essais cliniques contrôlés menés auprès de 2314 patients hypertendus et de 363 insuffisants cardiaques sont les suivants : œdème de Quincke (0,2 %), hypotension (2,3 %) et insuffisance rénale (5 cas).

Hypotension et syncope se sont produites chez 0,9 % et 0,5 % des patients hypertendus respectivement, entraînant l'interruption du traitement chez 0,1 % des patients.

Chez les insuffisants cardiaques, l'hypotension a été observée chez 4,4 % des sujets et la syncope, dans 0,8 % des cas. Le taux d'interruption du traitement a été de 2,5 %.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques contrôlés sont les suivants : céphalées (4,8 %), étourdissements (4,6 %) et fatigue (2,8 %). L'interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 6,0 % des 2677 patients.

Effets indésirables du médicament observés 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau I ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients hypertendus traités par l'énalapril dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. La durée maximale du traitement a été de trois ans chez les patients sous énalapril et de 12 semaines chez ceux ayant reçu le placebo.

Tableau I — Hypertension.

	Énalapril (n = 2314)	Placebo (n = 230)
Organisme entier		
Fatigue	3,0	2,6
Troubles orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	1,1	0,9
Appareil digestif		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausées	1,4	1,7
Système nerveux/troubles psychiatriques		
Céphalées	5,2	9,1
Étourdissements	4,3	4,3
Appareil respiratoire		
Toux	1,3	0,9
Peau		
Éruptions cutanées	1,4	0,4

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Hypertension

Appareil cardiovasculaire : Hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde.

Appareil digestif : Vomissements, dysphagie, douleurs abdominales.

Hématologie : Anémie, leucopénie.

Hypersensibilité : Œdème de Quincke.

Appareil locomoteur : Crampes musculaires.

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

Appareil respiratoire : Dyspnée.

Peau : Prurit, hyperhidrose.

Sens : Dysgueusie.

Appareil génito-urinaire : Insuffisance rénale, protéinurie, oligurie, impuissance.

Effets indésirables du médicament observés 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le tableau II ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des insuffisants cardiaques traités par de l'énalapril dans le cadre d'essais cliniques. L'incidence de ces effets indésirables représente les taux observés et dans les essais cliniques contrôlés et dans les essais non contrôlés (la durée maximale du traitement a été d'environ un an). Chez les patients ayant reçu le placebo, l'incidence des effets indésirables a été obtenue à partir des données provenant d'essais cliniques contrôlés (durée maximale du traitement : 12 semaines). La proportion de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA [*New York Heart Association*]) était respectivement de 29 % chez les patients sous énalapril et de 43 % chez les patients sous placebo.

Tableau II — Insuffisance cardiaque.

	Énalapril (n = 673)	Placebo (n = 339)
Organisme entier		
Troubles orthostatiques	2,2	0,3
Syncope	2,2	0,9
Douleurs thoraciques	2,1	2,1
Fatigue	1,8	1,8
Douleurs abdominales	1,6	2,1
Asthénie	1,6	0,3
Appareil 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
Appareil digestif		

	Énalapril (n = 673)	Placebo (n = 339)
Diarrhée	2,1	1,2
Nausées	1,3	0,6
Vomissements	1,3	0,9
Système nerveux/troubles psychiatriques		
Étourdissements	7,9	0,6
Céphalées	1,8	0,9
Vertiges	1,6	1,2
Appareil 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
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	1,3	2,4

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques – Insuffisance cardiaque

Appareil cardiovasculaire : Palpitations.

Appareil locomoteur : Crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques : Insomnie.

Peau : Prurit.

Sens : Dysgueusie.

Appareil génito-urinaire : Insuffisance rénale, impuissance.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Hyperkaliémie : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale)

Créatinine, azote uréique du sang : Une augmentation de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang a été signalée chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients souffrant d'hypertension essentielle ne recevant que de l'énalapril.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, qui recevaient également des diurétiques et/ou des dérivés digitaliques, pareille hausse de la créatinine sérique et de l'azote uréique du sang, généralement réversible après l'interruption du traitement par l'énalapril ou du traitement concomitant, a été observée chez environ 9,7 % d'entre eux.

Hémoglobine et hématokrite : De fréquentes chutes de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminution moyenne d'environ 0,34 g/100 mL et 1,0 % respectivement) ont été observées tant

chez les hypertendus que chez les insuffisants cardiaques sous énalapril, mais elles étaient rarement importantes sur le plan clinique. Moins de 0,1 % des patients prenant part aux essais cliniques ont dû interrompre le traitement en raison d'anémie.

Fonction hépatique : Une élévation des enzymes hépatiques et(ou) de la bilirubine sérique a été constatée chez certains patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : Au cours d'un essai clinique contrôlé par placebo d'une durée de quatre semaines, 110 enfants hypertendus de 6 à 16 ans ont reçu le médicament pendant 14 jours, parmi lesquels 51 ont été traités pendant une période de quatre semaines (sic). Les effets indésirables observés chez les enfants ont été les mêmes que ceux signalés chez les adultes.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés au cours d'essais non contrôlés ou après la commercialisation :

La liste ci-dessous présente, en ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie, les effets indésirables cliniques graves qui ont été signalés après la commercialisation du produit ou qui se sont manifestés chez 0,5 % à 1,0 % des hypertendus ou des insuffisants cardiaques ayant pris part aux essais cliniques.

Organisme entier

Réactions anaphylactoïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil cardiovasculaire

Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients présentant un risque élevé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), embolie et infarctus pulmonaires, œdème pulmonaire, angine de poitrine, arythmies, notamment tachycardie auriculaire et bradycardie, fibrillation auriculaire, palpitations et phénomène de Raynaud.

Système endocrinien

Syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH).

Appareil digestif

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

Hématologie

Rares cas de neutropénie, de thrombocytopénie, d'anémie hémolytique et de dépression médullaire.

Métabolisme

Rares cas d'hypoglycémie chez des diabétiques sous insuline ou antidiabétiques oraux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil locomoteur

Crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques

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

Appareil respiratoire

Bronchospasme, rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, asthme, infection des voies respiratoires supérieures, infiltrats pulmonaires, pneumopathie inflammatoire à éosinophiles.

Peau

Dermatite exfoliative, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus, zona, érythème polymorphe, urticaire, prurit, alopecie, bouffées vasomotrices, diaphorèse, photosensibilité.

Sens

Vue brouillée, dysgueusie, anosmie, acouphène, conjonctivite, xérophtalmie, larmoiement, troubles auditifs.

Appareil génito-urinaire

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

Un groupe de symptômes pouvant comprendre certaines ou la totalité des caractéristiques suivantes a été signalé : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, présence d'anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent se présenter. Ces symptômes peuvent disparaître avec l'interruption du traitement.

De très rares cas d'œdème de Quincke intestinal ont été signalés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris avec l'énalapril.

Épreuves de laboratoire : Hyponatrémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interaction médicament-médicament

Hypotension – Patients sous diurétiques : Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent parfois présenter une baisse importante de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale d'énalapril. Les risques d'effets hypotensifs peuvent être réduits soit par l'interruption de la prise de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport sodé avant le début du traitement par l'énalapril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents entraînant une hausse de la kaliémie : L'énalapril diminuant la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique. Étant donné qu'ils peuvent provoquer une importante augmentation de la kaliémie, les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène et l'amiloride, ou encore les compléments potassiques ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, avec prudence et sous réserve de dosages fréquents du potassium sérique, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les succédanés de sel qui contiennent du potassium doivent également être utilisés avec circonspection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Agents qui provoquent la libération de rénine : Les effets antihypertenseurs de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) sont accentués par les antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine (p. ex., les diurétiques).

Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique : Les médicaments qui agissent sur le système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec précaution. Les bêtabloquants ajoutent à l'effet antihypertenseur de l'énalapril.

Sels de lithium : Comme dans le cas d'autres médicaments qui entraînent une élimination du sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d'attention les taux de lithium sérique lorsqu'on administre des sels de lithium.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 : L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, peut réduire l'effet antihypertenseur de l'énalapril. Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex., les patients âgés ou présentant une déplétion volumique [incluant ceux sous diurétiques]) et qui prennent des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou un autre type d'anti-inflammatoire non stéroïdien, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont aussi été signalés. Il faut donc faire preuve de prudence quand on administre ces médicaments en concomitance chez cette population de patients.

Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène :

Le double blocage du système rénine-angiotensine par les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale, et est généralement déconseillé chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale).

Sels d'or : De rares cas de réaction nitritoïde (dont les symptômes comprennent des rougeurs du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez

des patients ayant reçu de l'aurothiomalate de sodium injectable en concomitance avec de l'énalapril ou un autre inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) : Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la protéine mTOR (p. ex. le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliments

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal n'a pas d'incidence sur l'absorption de l'énalapril.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TEVA-ENALAPRIL, pour administration orale seulement

Considérations posologiques

- L'absorption de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) n'est pas modifiée par les aliments.
- La posologie doit être individualisée.
- Les patients sous hémodialyse doivent faire l'objet d'une attention particulière.
- On déconseille de diviser les comprimés TEVA-ENALAPRIL.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension : Avant de commencer l'administration d'énalapril, il faut tenir compte du traitement antihypertenseur précédent, du degré d'augmentation de la tension artérielle et de la restriction sodée; il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs administrés en concomitance avec TEVA-ENALAPRIL (énalapril).

La dose initiale recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétiques est de 5 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. La posologie habituelle est de 10 mg à 40 mg par jour, administrés en une seule dose ou en deux doses fractionnées. Chez certains patients qui reçoivent une seule dose par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. Dans ce cas, on doit envisager d'augmenter la posologie ou d'administrer le médicament deux fois par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée, on peut ajouter un diurétique au traitement.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg. Le risque d'effets indésirables étant plus élevé au-delà, il n'est pas recommandé de dépasser cette dose.

Il peut arriver à l'occasion qu'une hypotension symptomatique se manifeste après la première dose de TEVA-ENALAPRIL (énalapril), en particulier chez les patients qui prennent déjà des

diurétiques. On doit donc, si possible, interrompre l'administration des diurétiques pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par TEVA-ENALAPRIL, afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

S'il n'est pas possible d'interrompre l'administration des diurétiques, on doit alors administrer une dose initiale de 2,5 mg, afin de vérifier si le traitement concomitant donne lieu à une hypotension excessive.

Compte tenu du peu de données dont on dispose à l'heure actuelle sur l'utilisation de l'énalapril dans le traitement de l'hypertension aiguë ou maligne, on ne peut recommander l'emploi de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) dans de tels cas.

Enfants (< 16 ans) : La dose initiale recommandée est de 0,08 mg/kg, jusqu'à un maximum de 5 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'administration de doses supérieures à 0,58 mg/kg (ou dépassant 40 mg) n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). TEVA-ENALAPRIL (énalapril) n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ou chez les enfants dont la filtration glomérulaire est < 30 mL/min/1,73 m², car il n'existe aucune donnée sur l'emploi de l'énalapril chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans) : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg. Certains patients âgés réagissent plus fortement à TEVA-ENALAPRIL (énalapril) que leurs cadets.

Ajustement de la posologie chez les insuffisants rénaux : (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes associées à la dialyse par membrane à haute perméabilité).

Le tableau ci-dessous indique comment réduire la posologie chez les hypertendus souffrant d'insuffisance rénale.

État de la fonction rénale	Clairance de la créatinine en mL/min (mL/s)	Dose initiale (mg/j)
Normale	> 80 (> 1,33)	5
Insuffisance légère	≤ 80; > 30 (≤ 1,33; > 0,50)	5
Insuffisance modérée à grave	≤ 30 (≤ 0,50)	2,5
Insuffisance terminale (dialyse)	—	2,5 le jour de la dialyse*

* L'énalaprilate est dialysable. Entre les séances de dialyse, la posologie sera ajustée en fonction de la tension artérielle.

Insuffisance cardiaque : TEVA-ENALAPRIL (énalapril) s'emploie généralement en association avec un diurétique et(ou) un agent digitalique. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être surveillées non seulement avant l'administration de TEVA-ENALAPRIL (énalapril), mais aussi pendant le traitement, car des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive à l'hypotension ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte de l'administration récente de diurétiques ainsi que de la possibilité de forte déplétion sodée ou d'hypovolhémie prononcée. Dans la mesure du possible, on doit réduire la dose du diurétique avant de commencer le traitement, de manière à diminuer le risque d'hypotension. On doit également surveiller le taux de potassium sérique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

La dose initiale recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection $\leq 35\%$) est de 2,5 mg une fois par jour, administrée sous étroite surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial du médicament sur la tension artérielle. Le patient doit être gardé en observation pendant au moins deux heures après l'administration de la dose initiale, ou encore pendant une heure supplémentaire ou plus une fois la tension artérielle stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension).

En l'absence d'hypotension symptomatique, augmenter la posologie graduellement, en fonction de la réponse au traitement. Faire de même chez les patients chez qui ce trouble a été traité efficacement. L'intervalle thérapeutique habituel est de 5 à 20 mg par jour en une seule dose ou en deux doses fractionnées.

L'ajustement posologique peut être effectué sur une période de deux à quatre semaines, voire moins si la présence de signes et de symptômes résiduels d'insuffisance cardiaque l'exige. Dans les études multicentriques, le schéma posologique qui s'est révélé efficace pour réduire la mortalité et la fréquence des hospitalisations chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique allait de 16,4 mg à 18,8 mg par jour. La posologie utilisée chez la majorité des patients ayant pris part aux études cliniques était de deux doses par jour.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale : Chez les insuffisants cardiaques qui présentent une hyponatrémie (taux de sodium sérique inférieur à 130 mEq/L) ou un taux de créatinine sérique supérieur à 1,6 mg/dL, le traitement doit commencer par une dose initiale de 2,5 mg par jour, administrée sous étroite surveillance médicale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

La dose peut être portée à 2,5 mg 2 f.p.j., puis à 5 mg 2 f.p.j. ou plus au besoin, généralement à intervalles d'au moins 4 jours si le patient ne présente pas d'hypotension excessive ni de détérioration importante de la fonction rénale au moment de l'ajustement posologique.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

SURDOSAGE

On possède peu de données concernant le surdosage chez l'être humain. Les effets les plus manifestes ayant été signalés jusqu'à présent sont un état de stupeur et une hypotension marquée consécutive à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui débute environ 6 heures après l'ingestion des comprimés. Des taux sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieurs aux taux produits par l'administration de doses thérapeutiques ont été observés par suite de l'ingestion de doses d'énalapril de 300 mg et 400 mg respectivement.

Le traitement recommandé en cas de surdosage consiste en l'administration d'une perfusion intraveineuse de soluté physiologique salin normal. Faire vomir le patient en cas de surdosage récent. L'énalaprilate peut être éliminé du sang par hémodialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes associées à la dialyse par membrane à haute perméabilité).

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage, il faut communiquer avec le Centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-ENALAPRIL (énalapril) est un inhibiteur de l'ECA utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque.

L'ECA est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, molécule ayant un effet vasopresseur. Une fois absorbé, l'énalapril, qui est un promédicament, est hydrolysé en énalaprilate, métabolite actif qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (en raison de l'inhibition de la rétroaction négative exercée sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients qui reçoivent un diurétique thiazidique en concomitance, les taux de potassium sérique ne varient pratiquement pas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, TEVA-ENALAPRIL (énalapril) peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Toutefois, on ignore l'importance de cette action sur les effets thérapeutiques de ce médicament.

Bien que, selon toute apparence, le mécanisme par lequel TEVA-ENALAPRIL (énalapril) réduit la tension artérielle repose essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, TEVA-ENALAPRIL (énalapril) abaisse également la tension artérielle chez les patients présentant une hypertension à rénine basse.

Pharmacodynamie

L'administration de TEVA-ENALAPRIL (énalapril) à des patients hypertendus entraîne une réduction de la tension artérielle en supination comme en position verticale. L'interruption brusque du traitement n'a pas été associée à une augmentation rapide de la tension artérielle. L'effet de l'énalapril se fait habituellement sentir moins de 15 minutes après l'administration du médicament et culmine après une à quatre heures. Chez la plupart des patients ayant pris part aux études, l'effet antihypertenseur de l'énalapril a commencé à se faire sentir une heure après l'administration d'une dose unique par voie orale et après 4 à 6 heures, la réduction de la tension artérielle atteignait son maximum. Comme on l'a montré, l'effet antihypertenseur de l'énalapril se maintient pendant au moins 24 heures aux doses recommandées, mais chez certains patients, il peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans certains cas, plusieurs semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagne d'une réduction de la résistance artérielle périphérique et d'une augmentation du débit cardiaque, sans modification, ou sinon minime, de la fréquence cardiaque. Une augmentation du débit sanguin rénal a été observée à la suite de l'administration d'énalapril, mais le taux de filtration glomérulaire n'a généralement pas varié.

L'effet antihypertenseur résultant de l'administration concomitante d'énalapril et de diurétiques thiazidiques équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque agent.

L'administration d'énalapril à des patients atteints d'insuffisance cardiaque réduit la précharge et la postcharge, ce qui a pour effet d'augmenter le débit cardiaque sans provoquer de tachycardie réflexe.

L'énalapril n'a pas d'effet sur les lipoprotéines plasmatiques des hypertendus dont la lipidémie est normale.

Des études menées chez des chiens indiquent que l'énalapril traverse difficilement la barrière hématoencéphalique, voire par du tout. L'énalaprilate, quant à lui, ne pénètre pas dans le cerveau.

Pharmacocinétique

Tableau III — Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'énalaprilate chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 10 mg d'énalapril par voie orale.

	C_{max} (ng/mL)	t_{1/2} (h)*	ASC_{0-∞} (ng•h/mL)
Dose unique (moyenne)	32,3	11	423

* Demi-vie nette après administration de doses multiples.

Absorption : L'énalapril est absorbé rapidement, les concentrations sériques étant maximales moins d'une heure après l'administration. À en juger d'après les quantités récupérées dans l'urine, l'absorption de l'énalapril est d'environ 60 % après l'administration du produit sous forme de maléate. L'absorption de l'énalapril n'est pas affectée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

Métabolisme : Une fois absorbé, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, lui-même peu absorbé. La concentration sérique d'énalaprilate culmine 3 à 4 heures après l'administration orale de l'énalapril. À l'exception de sa conversion en énalaprilate, l'énalapril ne subit aucun autre métabolisme significatif.

Excrétion : L'énalapril est excrété principalement par le rein. Environ 94 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine et les fèces sous forme d'énalaprilate ou d'énalapril. Les principales formes retrouvées dans l'urine sont l'énalaprilate, qui représente environ 40 % de la dose administrée, et l'énalapril intact.

Le profil des concentrations sériques de l'énalaprilate présente une phase terminale prolongée, probablement causée par la liaison du médicament à l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Après administration de doses multiples d'énalapril, la demi-vie nette de l'énalaprilate est de 11 heures.

Le profil pharmacocinétique de l'énalapril mesuré chez des patients hypertendus de 2 mois à 15 ans est semblable à celui que l'on observe chez les adultes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'effet antihypertenseur de l'énalapril a été étudié chez des enfants de 6 à 16 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Race : L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Insuffisance rénale : Tant et aussi longtemps que le taux de filtration glomérulaire demeure au-dessus de 30 mL/min (0,50 mL/s), l'excrétion de l'énalapril et de l'énalaprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale est semblable à celle que l'on observe chez les sujets en bonne santé. Lorsque la filtration glomérulaire atteint 30 mL/min ou moins ($\leq 0,50$ mL/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} est plus long et l'état d'équilibre peut être retardé. À ce stade, la demi-vie nette de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La dialyse permet d'éliminer l'énalaprilate du sang à un taux de 62 mL/min (1,03 mL/s).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive. S'assurer que les flacons demeurent hermétiquement fermés.

REMARQUE : Flacons de 100 et 500 comprimés : Jeter tout reste de comprimés six mois après l'ouverture du flacon.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-ENALAPRIL est offert sous forme de comprimés pour administration par voie orale.

Chaque comprimé renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de maléate d'énalapril, équivalant à 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg ou 32 mg d'énalapril sodique.

TEVA-ENALAPRIL à 2,5 mg

Comprimés blancs à blanc cassé, sécables, ovales et biconvexes, portant l'inscription **N** barre de cassure **N** gravée d'un côté et **2.5** de l'autre. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 30 doses unitaires.

TEVA-ENALAPRIL à 5 mg

Comprimés blancs à blanc cassé, sécables, en forme de triangle arrondi, portant l'inscription **N** barre de cassure **N** gravée d'un côté et **5** de l'autre. Flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés et boîtes de 30 doses unitaires.

TEVA-ENALAPRIL à 10 mg

Comprimés de couleur rouille, sécables, en forme de triangle arrondi, portant l'inscription **N** barre de cassure **N** gravée d'un côté et **10** de l'autre. Flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés et boîtes de 30 doses unitaires.

TEVA-ENALAPRIL à 20 mg

Comprimés de couleur pêche, sécables, en forme de triangle arrondi, portant l'inscription **N** barre de cassure **N** gravée d'un côté et **20** de l'autre. Flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés et boîtes de 30 doses unitaires.

TEVA-ENALAPRIL à 40 mg

Comprimés de couleur pêche, sécables, en forme de triangle arrondi, portant l'inscription **N** barre de cassure **N** gravée d'un côté et **40** de l'autre. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 30 doses unitaires.

Outre le principe actif, le maléate d'énalapril, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

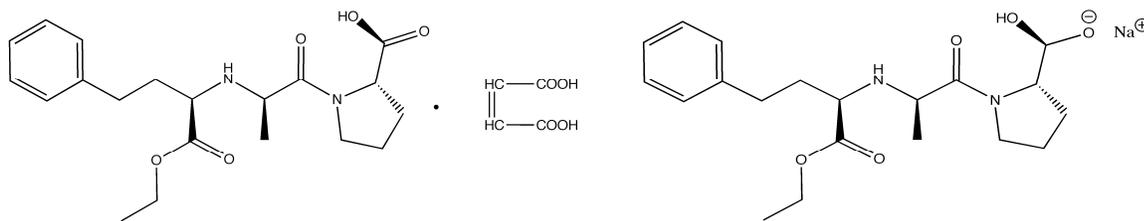
Les comprimés à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg contiennent également les ingrédients suivants : AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium HT, AD&C jaune ° 6 sur substrat d'aluminium HT, D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Maléate d'énalapril	Énalapril sodique
Dénomination systématique :	L-Proline, 1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, (Z)-2-butène-dioate (1:1)	L-Proline, 1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, sel sodique (1:1)
Formule moléculaire :	$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$	$C_{20}H_{27}N_2O_5 \cdot Na$
Masse moléculaire :	492,53	398,43
Formule développée :		



Propriétés physicochimiques : Le maléate d'énalapril est une poudre cristalline blanche à blanc cassé dont le point de fusion est de 143 °C – 144 °C. Peu soluble dans l'eau (pH = 3,4), ce composé se dissout davantage dans l'éthanol et est complètement soluble dans le méthanol ainsi que dans le DMF. Le pKa₁ et le pKa₂ sont de 3,0 et 5,4 respectivement.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

1. Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée bilatérale dans laquelle des sujets à jeun en bonne santé ont reçu deux préparations différentes de maléate d'énalapril — comprimés TEVA-ENALAPRIL à 5 mg et VASOTEC® à 5 mg — administrées en une seule dose (4 comprimés de 5 mg).

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Énalapril (4 x 5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	233,3 241,8 (25)	247,8 256,9 (27)	94	86,02 – 103,04
ASC _I (ng•h/mL)	244,9 252,6 (23)	260,1 269,2 (26)	94	86,46 – 102,59
C _{max} (ng/mL)	154,8 160,5 (26)	160,4 164,1 (22)	96	85,65 – 108,69
t _{max} ‡ (h)	0,84 (26)	0,81 (26)		
t _{1/2} ‡ (h)	1,01 (52)	1,06 (87)		

* Comprimés Teva-Enalapril (maléate d'énalapril) à 5 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Vasotec® à 5 mg (Merck Frosst Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

‡ Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.

2. Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée bilatérale dans laquelle des sujets à jeun en bonne santé ont reçu deux préparations différentes de maléate d'énalapril — comprimés TEVA-ENALAPRIL à 20 mg et VASOTEC® à 20 mg — administrées en une seule dose (1 comprimé de 20 mg).

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Énalapril (1 x 20 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng•h/mL)	217,53 220,86 (18)	208,46 211,73 (18)	104	99,63 – 109,30
ASC _I (ng•h/mL)	219,86 223,22 (18)	210,87 214,11 (18)	104	99,50 – 109,26
C _{max} (ng/mL)	135,20 136,99 (16)	130,70 134,48 (25)	103	92,09 – 116,20
t _{max} ‡ (h)	0,90 (32)	0,91 (35)		
t _{1/2} ‡ (h)	1,24 (30)	1,28 (30)		

* Comprimés Teva-Enalapril (maléate d'énalapril) à 20 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Vasotec® à 20 mg (Merck Frosst Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

‡ Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (ÉT) uniquement.

Démographie et méthodologie de l'étude SOLVD-Traitement

Tableau IV — Résumé de la démographie des patients participant à l'étude SOLVD-Traitement.

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
SOLVD-Traitement	Multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire des patients, contrôlée par placebo	2,5 ou 5 mg 2 f.p.j. avec ↑ graduelle ad 10 mg 2 f.p.j. ad 55 mois	2569 Placebo : 1284 Énalapril : 1285	60,2 ans (20 – 80)	H : 2065 F : 504

Résultats de l'étude

Tableau V — Résultats de l'étude SOLVD-Traitement.

Critère d'évaluation primaire	Énalapril n (%)	Placebo n (%)	p
Mortalité globale	451 (35,1)	510 (39,7)	0,008

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo (Étude SOLVD, voir le n° 23 de la bibliographie), 2569 patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique (principalement de classe II ou III selon la NYHA, avec fraction d'éjection ≤ 35 %) ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un devant recevoir un placebo, l'autre, de l'énalapril en sus d'un traitement standard. Les patients souffrant des affections suivantes ont été exclus de l'étude : angine stable grave, obstruction valvulaire ou obstruction de la chambre de chasse importantes sur le plan hémodynamique, insuffisance rénale, angiopathie cérébrale (p. ex. atteinte importante de l'artère carotide), pneumopathie avancée, tumeurs, myocardite évolutive et péricardite constrictive. L'emploi de l'énalapril a été associé à une réduction de 11 % de la mortalité toutes causes confondues (ce qui correspond à une réduction de 16 % du risque de mortalité due à n'importe quelle cause) et à une réduction de 30 % des hospitalisations en raison d'insuffisance cardiaque (ce qui correspond à une réduction de 36 % du risque d'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque). La principale différence en ce qui a trait au taux de mortalité concerne les décès dus à la progression de l'insuffisance cardiaque. On n'a observé aucune différence significative eu égard au nombre de décès classés comme étant dus à l'arythmie sans aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Démographie et méthodologie de l'étude SOLVD-Prévention

Tableau VI — Résumé de la démographie des patients participant à l'étude SOLVD-Prévention.

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
SOLVD-Prévention	Multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire des patients, contrôlée par placebo	2,5 mg 2 f.p.j. avec \uparrow graduelle ad 10 mg 2 f.p.j. Recul : minimum : 46 mois maximum : 62 mois	4228 Placebo : 2117 Énalapril : 2111	58,7 ans (20 – 80)	H : 3752 F : 476

Résultats de l'étude

Tableau VII — Résultats de l'étude SOLVD-Prévention.

Critère d'évaluation primaire	Énalapril n (%)	Placebo n (%)	p
Mortalité globale	306 (14,5)	332 (15,7)	0,211

Une deuxième étude multicentrique, utilisant le protocole de l'étude SOLVD, a été menée auprès de patients asymptomatiques ou présentant très peu de symptômes. Ainsi, des patients de l'étude SOLVD-Prévention, qui n'avaient pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque symptomatique et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche était $\leq 35\%$, ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir un placebo (n = 2117), l'autre, de l'énalapril (n = 2111). Les patients ont ensuite été suivis pendant une période allant jusqu'à 5 ans. La majorité des patients de l'étude SOLVD-Prévention avaient des antécédents de cardiopathie ischémique. De plus, 80 % d'entre eux avaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 34 % souffraient d'angine de poitrine et 37 % avaient déjà fait de l'hypertension. Aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité n'a été démontré dans cette population. Le nombre d'hospitalisations en raison d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance cardiaque totale était de 32 % inférieur chez les sujets ayant reçu l'énalapril. Le nombre de patients sous énalapril ayant manifesté des symptômes d'insuffisance cardiaque avérée était de 32 % inférieur au nombre de patients sous placebo à avoir subi le même sort.

Le nombre d'hospitalisations en raison d'affection cardiovasculaire a également diminué. Bien qu'elle n'eût pas la puissance statistique pour examiner un tel effet, l'étude a fait apparaître une réduction non significative du nombre d'hospitalisations globales parmi les patients ayant reçu l'énalapril (première hospitalisation : n = 1166 [énalapril] contre n = 1201 [placebo]; hospitalisations totales : n = 2649 [énalapril] contre n = 2840 [placebo]).

L'étude SOLVD-Prévention n'a pas été conçue pour déterminer si, en ce qui a trait à la prévention des hospitalisations, le traitement des patients asymptomatiques présentant une faible fraction d'éjection donnerait des résultats supérieurs à une surveillance plus rapprochée de ceux-ci et à l'administration d'énalapril dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque. Malgré cela, dans les conditions de suivi de cette étude (rencontre à la clinique aux quatre mois; médecin personnel au besoin), 68 % des patients sous placebo qui ont été hospitalisés en raison d'insuffisance cardiaque n'avaient jamais présenté de symptômes qui auraient signalé le début du traitement.

L'étude SOLVD-Prévention n'a pas été conçue non plus pour montrer si l'administration d'énalapril modifie ou non l'évolution de la cardiopathie sous-jacente.

Démographie et méthodologie de l'étude CONSENSUS

Tableau VIII — Résumé de la démographie des patients participant à l'étude CONSENSUS.

Étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
CONSENSUS	Multicentrique, à double insu avec répartition aléatoire des patients, contrôlée par placebo	5 mg 2 f.p.j. avec \uparrow ad 20 mg 2 f.p.j. max.	253 Placebo : 126 Énalapril : 127	70 ans (36 – 91)	H : 179 F : 74

Tableau IX — Résultats de l'étude CONSENSUS.

Critère d'évaluation primaire		Énalapril n (%)	Placebo n (%)	p
Mortalité globale	6 mois	33 (26,0)	55 (43,6)	0,004
	12 mois	46 (36,2)	66 (52,4)	0,011
	Fin de l'étude	50 (39,4)	68 (54,0)	0,003

Dans le cadre d'une autre étude multicentrique contrôlée par placebo (Étude CONSENSUS, voir le n° 22 de la bibliographie), 253 patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave (de classe IV selon la NYHA) ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un devant recevoir un placebo, l'autre, de l'énalapril en sus d'un traitement standard. L'emploi de l'énalapril a été associé à une amélioration des symptômes ainsi qu'à une réduction de la mortalité due à la progression de l'insuffisance cardiaque. Aucune différence n'a été observée relativement à l'incidence de mort subite d'origine cardiaque.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mécanisme d'action

Étude	Espèce/souche	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
Effet du maléate d'énalapril sur l'ECA sérique totale chez le rat et le chien	Rats mâles Sprague-Dawley	12 (expérimental) 6 (placebo)	P.O.	10 mg/kg/j pendant 7 ou 14 jours	↑ de 79 % l'ECA après 7 jours et de 140 % après 14 jours
	Beagles mâles courants	3 chiens	P.O.	10 mg/kg (base libre) pendant 7 ou 14 jours	↑ de 30 % l'ECA après 7 jours et de 48 % après 14 jours
		3 chiens	P.O.	30 mg/kg/j pendant 3 jours	↑ de 150 % l'ECA
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat et le chien sous anesthésie ou non	Rats mâles Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	I.V. P.O.	3, 10, 30 µg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	DE ₅₀ : 14,0 µg/kg i.v. 0,29 mg/kg p.o.
	Chiens bâtards ou beagles (mâles&femelles)	6 chiens par dose	I.V.	30, 130, 430, 1430 µg/kg	Inhibition dose-dépendante de la réponse pressive à l'angiotensine
					DE ₅₀ : 6,4 µg/kg (énalaprilate) 278 µg/kg (maléate d'énalapril)
Effet de l'énalaprilate sur la vasodilatation des vaisseaux du membre postérieur du chien produite par la bradykinine et sur la vasoconstriction produite par l'angiotensine	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	I.V.	0,3 – 100 µg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE ₅₀ : 4,8 (4,4 – 5,2) µg/kg i.v.

Effet sur la tension artérielle

Étude	Espèce/souche	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
Effet antihypertenseur chez le rat carencé en Na	Rats mâles Sprague-Dawley	6 rats/groupe et au moins 8 groupes de traitement	P.O.	Énalapril : 1 – 10 mg/kg	↓ dose-dépendante de la TA systolique pendant ≥ 3 h
Effet chez le rat souffrant d'HRV (technique de Grollman)	Rats mâles Sprague-Dawley	6 – 8 rats dans la plupart des groupes de traitement	P.O.	Énalapril : 3,0 mg/kg	↓ moyenne de ≈ 20 mmHg de la TA systolique avec légère tachycardie
Relation entre l'inhibition de l'angiotensine I et l'abaissement de la tension artérielle chez le rat spontanément hypertendu, chez le rat et le chien atteints d'HRV ainsi que chez le chien normotendu carencé en Na	Rats Sprague-Dawley, Chiens (bâtards) normotendus	4 – 5 rats minimum/groupe et au moins 3 chiens/groupe	P.O.	Énalapril : 0,1 – 3 mg/kg	Absence de coïncidence entre la survenue de la ↓ de la TA et l'inhibition maximale de la réponse pressive à l'angiotensine I

Autres effets

Étude	Espèce/souche	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez le chien	Chiens bâtards	4/groupe	P.O.	1,0 mg/kg 2 f.p.j. pendant 3 jours	Absence de détérioration accrue de l'insuffisance
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	16 au moins	P.O.	5 mg/kg	Absence de radioactivité dans la moelle épinière ou le cerveau des mâles et des femelles

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

DL₅₀

Voie	Espèce	Sexe	MSDRL ^a	NMB/RL ^b
Orale	Souris	M	2 g/kg	3,5 mg/kg
		F	2 g/kg	3,5 mg/kg
	Rat	M	2 g/kg	3,5 mg/kg
		F	2 g/kg	3,0 mg/kg
Intraveineuse	Souris	M	—	900 mg/kg
		F	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	M	—	950 mg/kg
		F	—	850 mg/kg
Sous-cutanée	Souris	M	—	1150 mg/kg
		F	—	1500 mg/kg
	Rat	M	—	1750 mg/kg
		F	—	1400 mg/kg

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

b Nippon Merck-Banyu Co., Menuma, Japon

Signes de toxicité : ptosis, diminution de l'activité, bradypnée, abolition du réflexe de redressement, ataxie, dyspnée et convulsions cloniques.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Espèce	Durée	Nbre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rat	1 mois	10 M + 10 F	Orale	0, 10, 30, 90	Toutes les doses : Légère ↓ du gain pondéral. 30&90 mg/kg/j : ↑ dose-dépendante de l'azote uréique du sang chez les mâles.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	Orale	0, 10, 30, 90	Toutes les doses : Légère ↓ du gain pondéral et du Na sérique. Légère ↑ du K sérique. Légère ↑ du poids des reins et ↓ du poids du cœur. 30&90 mg/kg/j : ↑ dose-dépendante de l'azote uréique du sang.
Rat	1 an	25 M + 25 F	Orale	0, 10, 30, 90	Sacrifice à 6 mois : ↑ significative ($p \leq 0,05$) du poids des reins des mâles ayant reçu 90 mg/kg/j p/r aux témoins. 1 an : ↓ dose-dépendante du gain pondéral (7%–19%). ↑ dose-dépendante de l'azote uréique du sang chez les mâles à 30 et 90 mg/kg/j (ad 52,9 et 89,2 mg/100 mL respectivement). ↑ de l'azote uréique du sang chez trois femelles ayant reçu la dose élevée. ↑ du K sérique (0,1–0,8 mEq/L) chez les mâles ayant reçu la dose élevée. ↑ significative ($p \leq 0,05$) du poids des reins des mâles ayant reçu 90 mg/kg/j p/r aux témoins.
Rat	1 mois	20 M + 20 F	Orale	0, 10 et 90 avec du soluté salin comme boisson	Sans soluté : ↓ du gain pondéral (8%–19%), ↑ de l'azote uréique du sang (ad 62,8 mg%). Avec soluté : Gain pondéral et azote uréique du sang semblables aux valeurs observées chez les témoins.
Rat (carencé en Na)	3 semaines	30 M + 30 F	Orale	0, 90	Potentialisation marquée de la toxicité induite : décès, perte de poids, ↑ marquée de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du K, dégénérescence des tubes rénaux.
Beagle	1 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) posologie réduite à 60 (4 doses seulement)	30 mg : ↑ de l'azote uréique du sang et dégénérescence des tubes rénaux chez 1 chien. Doses élevées : 6/6 : décès (7–12 jours) ↑ de l'azote uréique du sang, du glucose, de la SGOT, de la SGPT et du K; ↓ du Na et du Cl sériques; dégénérescence des tubes rénaux et ↑ des lipides des hépatocytes.
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	Toutes les doses : Légère ↓ du Na sérique. 30 mg : 2/6 : décès ↑ de l'azote uréique du sang et du glucose sérique; dégénérescence des tubes rénaux. 90 mg : 5/6 décès. ↑ de l'azote uréique du sang et du glucose sérique, de la SGOT, de la SGPT, de la phosphatase alcaline et du K. ↓ du Cl sérique; dégénérescence des tubes rénaux et ↑ des lipides des hépatocytes; nécrose hépatocellulaire.
Beagle	1 an	5 M + 5 F	Orale	0, 3, 5, 15	Aucune modification observable induite par le médicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 60 avec ou sans soluté salin	Sans soluté : 3/6 : décès 4/6 : ↑ de l'azote uréique du sang 3/6 : ↓ Cl sérique, ↑ de la SGOT, de la SGPT et du K 1/6 : ↑ de la phosphatase alcaline 1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1 ^{er} animal décédé ensuite) 5/6 : lésions rénales (3 nécroses tubulaires rénales modérées et 2 légères) Avec soluté : 0/6 : décès 3/6 : ↑ de l'azote uréique du sang 1/6 : très légère nécrose tubulaire rénale et vacuolisation modérée des cellules des tubes rénaux
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 90 avec ou sans soluté salin	Sans soluté : 6/6 : décès

					6/6 : ↑ de l'azote uréique du sang, de la créatinine et de la SGPT 5/6 : ↑ de la SGOT 2/6 : ↑ du K sérique 5/6 : dégénérescence marquée des tubes rénaux 1/6 : dégénérescence modérée des tubes rénaux 6/6 : atrophie légère ou marquée du thymus 3/6 : ulcération de la partie distale de l'œsophage 2/6 : lésions de la muqueuse buccale Avec soluté : 2/6 : décès 6/6 : ↑ de l'azote uréique du sang et de la créatinine 3/6 : ↑ de la SGOT et de la SGPT 0/6 : ↑ du K 2/6 : dégénérescence modérée des tubes rénaux 4/6 : dégénérescence légère des tubes rénaux 4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus 3/6 : dégénérescence hépatique
--	--	--	--	--	---

Tératologie

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/j)	Durée du traitement	Observations
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Du 15 ^e jour de la gestation au 20 ^e jour de l'allaitement	Toutes les doses : - Diminution du gain pondéral des mères du 15 ^e au 20 ^e jour - Retard de croissance dose-dépendant des petits F1 durant l'allaitement 90 mg/kg/j : - ↓ significative du poids moyen/portée des petits le jour 1 p/r aux témoins
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + soluté salin 200 + soluté salin	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	↓ du gain pondéral maternel à 100 et à 200 mg/kg/j chez les animaux n'ayant pas reçu de soluté salin Absence d'effet du traitement sur la capacité de reproduction et absence d'effet tératogène dans tous les groupes
Rat (CLEA Japan Inc. JCL:SD)	25 F	0, 12, 120, 1200 1200 + soluté salin	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Sans soluté : - ↓ significative du gain pondéral maternel moyen à toutes les doses 1200 mg/kg/j : - ↓ légère mais significative du poids des fœtus - ↑ du n ^{bre} de fœtus présentant une malformation de la 14 ^e côte ↓ du n ^{bre} de fœtus aux vertèbres caudales ossifiées Avec soluté : Absence de signe de toxicité pour la mère ou le fœtus
Lapin (New Zealand albino)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec soluté salin)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	3&10 mg/kg/j : - Absence d'effet du traitement sur la capacité de reproduction et absence d'effet tératogène 30 mg/kg/j : - 4 décès - ↓ de la consommation de nourriture et d'eau - ↑ significative de l'incidence moyenne de résorptions par portée - 2 avortements - Aucun signe de tératogénicité

Fécondité et développement postnatal

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/j)	Durée du traitement	Observations
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	Mâles : 70 jours avant l'accouplement, puis jusqu'à la fin du traitement des femelles. Femelles : 15 jours avant	Toutes les doses : Aucun effet sur la capacité de reproduction n'a été observé 30&90 mg/kg/j : Mâles :

			l'accouplement et pendant toute la gestation	<ul style="list-style-type: none"> - Production accrue de bouchons séminaux et lacération des organes génitaux à l'âge d'environ 14 semaines et après 6 semaines de traitement chez les mâles F0 - ↓ significative du gain pondéral chez les mâles F0 à la fin du traitement - Légère ↓ dose-dépendante du gain pondéral moyen après sevrage chez les mâles F1 issus des groupes à 30 et 90 mg/kg/j <p>30&90 mg/kg/j :</p> <p><u>Femelles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ↓ du gain pondéral durant la gestation <p>Rejetons :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ du gain pondéral des rejetons F1 issus du groupe à 90 mg/kg/j le 1^{er} jour du postpartum et, secondairement, retard de croissance postnatal. ↑, au cours de l'allaitement, de l'incidence de décès des rejetons F1 issus des groupes à 30 et 90 mg/kg/j
--	--	--	--	---

Pouvoir mutagène

L'énalapril n'a présenté aucun pouvoir mutagène dans les tests suivants : test de Ames, avec ou sans activation métabolique, test de réparation de l'ADN (Rec-Assay), échange de chromatides sœurs dans des cellules en culture du hamster chinois (jusqu'à 20 mg/mL) et test du micronoyau.

Test d'aberrations chromosomiques *in vitro* : l'énalapril s'est révélé clastogène à 10 mg/mL et à 20 mg/mL, mais non à 5 mg/mL.

Pouvoir carcinogène

L'administration de doses d'énalapril allant jusqu'à 90 mg/kg/j (150 fois supérieures à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme) pendant 106 semaines à des rats Charles River CD-1 n'a mis en évidence aucun effet carcinogène.

De même, l'administration pendant 94 semaines à des souris Charles River CD-1 de doses d'énalapril 150 et 300 fois plus élevées que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, c'est-à-dire allant jusqu'à 90 mg/kg/j dans le cas des mâles et jusqu'à 180 mg/kg/j dans le cas des femelles, n'a mis en évidence aucun pouvoir carcinogène.

BIBLIOGRAPHIE

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 Engl 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. Hodsmen 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. Hodsmen 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. I):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. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
 23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 24. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
 25. Wilkins LH, Dustan HP, Walker JF, Oparil S. Enalapril in low-renin essential hypertension, *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):297-302.

26. Monographie de VASOTEC[®]. Merck Canada Inc., Québec, Canada. Date de révision : 25 janvier 2016.
27. A multi-dose comparative bioavailability study of two formulation of Enalapril Tablets 5 mg under fasting conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
28. A single-dose comparative bioavailability study of two formulation of Enalapril Tablets 20 mg under fasting conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-ENALAPRIL comprimés d'énalapril

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-ENALAPRIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-ENALAPRIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

TEVA-ENALAPRIL ne peut s'obtenir que **sur l'ordonnance** d'un médecin.

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-ENALAPRIL est utilisé pour :

- § abaisser la tension artérielle

Lorsque la **tension artérielle** est élevée, le travail du cœur et des artères augmente, de sorte qu'avec le temps, le fonctionnement de ces organes se trouve altéré. Ce mauvais fonctionnement peut alors entraîner une détérioration des organes vitaux — cerveau, cœur, reins — et mener à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie vasculaire ou une maladie rénale.

Ce médicament peut aussi être utilisé pour :

- § le traitement de l'insuffisance cardiaque

L'énalapril peut être utilisé également pour le traitement de l'**insuffisance cardiaque**, une affection dans laquelle le cœur se trouve dans l'incapacité de pomper la quantité de sang nécessaire pour répondre aux besoins de l'organisme.

Si le médecin vous a recommandé un régime alimentaire précis — par exemple à teneur réduite en sel —, suivez ses directives à la lettre, car cela peut aider le médicament à mieux maîtriser votre tension artérielle. Votre médecin peut également vous demander de perdre du poids; suivez toujours ses recommandations.

Les effets de ce médicament :

L'énalapril fait partie de la classe des médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ces agents abaissent la tension artérielle en empêchant la formation de l'angiotensine II, une substance naturelle qui augmente la tension des vaisseaux sanguins. En permettant une relaxation des vaisseaux, l'énalapril aide à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, **mais il aide à maîtriser cette affection**. Il est donc important de continuer à

prendre régulièrement vos comprimés, afin d'empêcher votre tension artérielle d'augmenter. Il est possible que vous ayez à suivre un traitement contre l'hypertension toute votre vie.

Respectez vos rendez-vous réguliers avec le médecin, même si vous vous sentez bien. En effet, il se peut que vous ne ressentiez aucun symptôme d'hypertension artérielle, car ceux-ci ne sont pas toujours évidents. Votre médecin pourra toutefois mesurer facilement votre tension artérielle et vérifier si le médicament agit efficacement.

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent. **Si vous désirez obtenir des explications ou de plus amples renseignements, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.**

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

Vous ne devez pas prendre TEVA-ENALAPRIL dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au maléate d'énalapril, à l'énalaprilate ou à l'un des autres composants de TEVA-ENALAPRIL (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- Vous avez des antécédents d'enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler.
- Le médecin vous a diagnostiqué une affection causant une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou encore vous avez de la difficulté à respirer ou à avaler en raison de facteurs génétiques ou pour une raison inconnue (voir Procédures à suivre en ce qui concerne les effets secondaires).
- Vous prenez déjà un médicament pour abaisser la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (comme RASILEZ), et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du rein.

L'ingrédient médicinal est :

Le maléate d'énalapril.

Chaque comprimé renferme 2,5, 5, 10, 20 ou 40 mg de maléate d'énalapril, équivalant à 2, 4, 8, 16 ou 32 mg d'énalapril sodique.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Le comprimé TEVA-ENALAPRIL renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélatinisé, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés de 10 mg, de 20 mg et de 40 mg renferment également du AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium HT, du AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium HT et du D&C rouge n° 30 sur substrat d'aluminium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Il ne faut pas utiliser TEVA-ENALAPRIL durant la grossesse. Si vous devenez enceinte durant le traitement par TEVA-ENALAPRIL, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin sans tarder.

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une des situations** suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Vous avez déjà pris de l'énalapril ou un autre médicament de la même classe — les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), dont les noms se terminent généralement par « pril » comme l'énalapril, le lisinopril, le captopril — et vous avez manifesté une allergie à l'un des composants du médicament ou subi des réactions défavorables se manifestant en particulier par une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Ces symptômes sont ceux de deux affections connues sous les noms d'œdème de Quincke héréditaire et d'œdème de Quincke idiopathique.
- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme RASILEZ, pour abaisser votre tension artérielle, L'association avec TEVA-ENALAPRIL n'est pas recommandée.
- Vous prenez un agoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui se termine par « -SARTAN ».
- Vous prenez des médicaments contre le cancer (temsirolimus, évérolimus) ou contre le rejet d'organe (sirolimus). La prise d'un inhibiteur de l'ECA, comme TEVA-ENALAPRIL, en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments peut accroître le risque de réaction allergique (œdème angioneurotique).
- **Vous ne devriez pas prendre ce médicament si vous êtes atteint d'un œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique (c'est-à-dire de cause inconnue).**
- La prise de médicaments qui abaissent la tension artérielle provoque parfois des étourdissements ou de la somnolence. Par conséquent, avant d'entreprendre une activité qui requiert une attention particulière (p. ex., conduire un véhicule ou faire fonctionner de la machinerie), attendez de voir comment vous réagissez au traitement.
- Vous devez savoir que les personnes de race noire sont plus exposées à ce type de réactions causées par les inhibiteurs de l'ECA.
- **Vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou encore vous allaitez.** Comme la prise de TEVA-ENALAPRIL pendant la grossesse peut nuire au fœtus ou même entraîner sa mort, ce médicament **ne doit pas** être pris durant cette période. Par conséquent, si vous devenez enceinte durant le traitement par TEVA-ENALAPRIL, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin sans tarder. Du reste, comme on ignore si TEVA-ENALAPRIL se retrouve dans le

lait maternel, vous ne devez pas allaiter durant le traitement.

- Votre tension artérielle est basse (dans ce cas, vous pourriez ressentir une sensation de faiblesse et des étourdissements, particulièrement en position debout).
- Vous devez vous soumettre à des séances d'hémodialyse.
- Vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes :
 - diabète
 - maladie cardiaque ou vasculaire
 - maladie hépatique (du foie)
 - maladie rénale (des reins)
- Vous recevez des sels d'or (aurothiomalate de sodium) par injection.
- Vous prenez des diurétiques ou des compléments de potassium.
- Vous utilisez des substituts de sel à base de potassium dans la préparation de vos aliments.

Avisez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez eu récemment des vomissements ou une diarrhée graves.

Si vous êtes diabétique et que vous prenez des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, surveillez votre glycémie de plus près lors du premier mois du traitement par TEVA-ENALAPRIL, afin de vous assurer qu'elle ne soit pas trop basse.

Si vous devez subir une chirurgie dentaire ou une autre intervention chirurgicale, informez le dentiste ou le médecin traitant que vous prenez ce médicament.

Point à retenir : Ce médicament a été prescrit à vous seul, pour le traitement d'un problème de santé particulier. **N'en donnez pas à une autre personne et ne l'utilisez pas pour traiter d'autres affections.**

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas d'autres médicaments, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin ou votre pharmacien. En effet, certains médicaments ont tendance à augmenter la tension artérielle, par exemple les produits vendus sans ordonnance pour diminuer l'appétit (coupe-faim) ou pour traiter l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foins et la sinusite. D'autres médicaments peuvent également provoquer une interaction défavorable s'ils sont pris avec TEVA-ENALAPRIL.

Votre médecin ou votre pharmacien doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de produits obtenus sur ordonnance ou en vente libre. Il est particulièrement important de l'informer de la prise des médicaments suivants :

- diurétiques ou médicaments qui « éliminent l'eau »; tout autre médicament qui sert à abaisser la tension artérielle;
- antidiabétiques et(ou) insuline;
- médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau), médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- médicaments qui contiennent du potassium, compléments potassiques;
- substituts de sel renfermant du potassium; en effet, ces substances peuvent augmenter le taux de potassium dans le sang et entraîner ainsi des conséquences graves. Si tel est le cas, il se peut que le médecin doive ajuster votre dose de TEVA-ENALAPRIL ou surveiller votre taux de potassium sanguin;
- lithium (un médicament utilisé pour traiter une forme de dépression);
- certains médicaments contre la douleur et l'arthrite, y compris les sels d'or et les anti-inflammatoires non stéroïdiens;
- inhibiteur de la mTOR (p. ex., tamsirolimus, sirolimus, évérolimus). La prise concomitante de ces médicaments pourrait augmenter le risque d'œdème angioneurotique, un type de réaction allergique.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

- Prenez votre médicament exactement comme le médecin vous l'a prescrit.
- Comme les repas ne modifient pas l'absorption de ce médicament, ce dernier peut être pris avec ou sans aliments.
- Faites en sorte de prendre ce médicament tous les jours à la même heure; c'est un bon moyen pour ne pas l'oublier.
- On déconseille de diviser les comprimés TEVA-ENALAPRIL.

Patients souffrant d'hypertension :

Adultes :

La dose habituelle est de 10 à 40 mg par jour en une seule dose ou en deux doses fractionnées, mais il se peut que votre médecin ajuste la posologie en fonction de votre réaction au médicament. La dose quotidienne maximale de TEVA-ENALAPRIL est de 40 mg par voie orale.

Enfants (de moins de 16 ans) :

La dose de départ habituelle peut aller jusqu'à 5 mg une fois par jour. On n'a pas étudié les effets de doses supérieures à 40 mg.

Patients souffrant d'insuffisance cardiaque :

La dose initiale est de 2,5 mg une fois par jour. Le médecin vous surveillera de près, afin de déterminer comment votre tension artérielle réagit au médicament lors des premières doses. La dose quotidienne habituelle est de 5 à 20 mg en une seule dose ou en

deux doses fractionnées. La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

Surdosage :

- En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme. Les symptômes les plus probables sont une sensation de tête légère ou des étourdissements dus à une chute soudaine ou excessive de la tension artérielle.

Dose oubliée :

- Si vous avez oublié une dose de TEVA-ENALAPRIL, prenez-la dès que vous y pensez, sauf si cela fait plus de six heures. Revenez ensuite à votre horaire habituel. **Ne prenez pas deux doses à la fois.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout autre médicament, l'énalapril peut causer des effets indésirables en plus des effets recherchés. La plupart des personnes ne ressentent aucun effet indésirable à la prise de ces médicaments. Toutefois, si vous notez l'une des réactions suivantes, un autre effet indésirable, ou si votre état persiste ou s'aggrave, obtenez sans tarder une assistance médicale.

- Toux sèche, mal de gorge.
- Il est possible que la première dose entraîne une baisse de la tension artérielle plus importante que celle qui sera observée lors de la poursuite du traitement. Une sensation de faiblesse et des étourdissements pourraient en résulter. Étendez-vous pour atténuer ces symptômes. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si ces symptômes vous inquiètent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Fatigue	√	
	Étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante due à la chaleur		√
	Hypotension		√
	Maux de tête	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le
Éruptions cutanées / démangeaisons		v	
Nausées / vomissements / diarrhée	√		
Toux persistante		√	
Douleur thoracique		√	
Essoufflement		√	
Peu fréquent			√
Réactions allergiques / œdème de Quincke (difficulté soudaine à respirer ou à avaler, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et(ou) de la gorge, des mains ou des pieds)			√
Symptômes pseudogrippaux tels que fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit			√
Insuffisance hépatique telle que jaunisse et urine foncée/brune		√	
Douleur abdominale	√		
Chez les diabétiques, hypoglycémie	√		
Perte d'appétit	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-ENALAPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant fermé hermétiquement, à l'abri de la chaleur, de la lumière directe. Évitez d'entreposer ce produit dans un endroit humide comme la salle de bain ou la cuisine.

Jetez tout reste de comprimés six mois après l'ouverture du flacon.

Comme tout médicament, rangez TEVA-ENALAPRIL hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements sur TEVA-ENALAPRIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. On peut se procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/>) ou le site Web du fabricant <http://www.tevacanada.com>; en téléphonant au 1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais), ou au 1 (877) 777-9117 (français); ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée.

Dernière révision : Le 31 mars 2016