

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
DESTINÉS AU PATIENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr ACT ENALAPRIL

Comprimés d'énalapril

Comprimés, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg, voie orale

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

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 18 août 2017

Date de révision :
Le 4 avril 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257704

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	04/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	04/2022

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations et cas particuliers	15
7.1.1 Grossesse	15
7.1.2 Allaitement.....	16
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables signalés dans les essais cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	18
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	19
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	20
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.4 Interactions médicament-médicament	22
9.5 Interactions médicament-aliments.....	25
9.6 Interactions médicament-herbes médicinales	25
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	26
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1 Mode d'action	26
10.2 Pharmacodynamie	26

10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	28
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		30
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	30
14	ESSAIS CLINIQUES	31
14.1	Plan des essais et démographie des études	31
14.2	Résultats des études	32
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	33
15	MICROBIOLOGIE	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	36
	Effets	40
17	MONOGRAPHIE À L'APPUI DE LA PRÉSENTE	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....		48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACT ENALAPRIL (éNALAPRIL) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle et rénovasculaire
- le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique

Hypertension

ACT ENALAPRIL est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle et rénovasculaire. Le médicament est habituellement administré en association avec d'autres produits, en particulier des diurétiques thiazidiques.

L'administration de l'éNALAPRIL exige qu'on tienne compte des risques d'œdème de Quincke (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance cardiaque

L'éNALAPRIL est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique généralement en association avec des diurétiques ou des dérivés digitaliques, ou ces deux médicaments. Chez ces patients, l'éNALAPRIL soulage les symptômes, augmente le taux de survie et réduit la fréquence des hospitalisations (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) pour connaître les résultats et les restrictions des essais sur la survie). Le traitement par ACT ENALAPRIL ne devrait être entrepris que 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 pour insuffisance cardiaque (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) pour connaître les résultats et les restrictions des études sur la survie).

1.1 Enfants

Enfants (< 16 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ACT ENALAPRIL chez les enfants ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données provenant des études cliniques et de l'expérience montrent que l'utilisation de ce produit chez les personnes âgées est associée à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ACT ENALAPRIL est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce produit ou à l'un des ingrédients de ce produit. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.
- en association avec tout médicament contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux qui présentent une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- en association avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne pas administrer ACT ENALAPRIL dans les 36 heures suivant le passage au sacubitril/valsartan ou l'abandon de ce traitement d'association, qui contient un inhibiteur de la néprilysine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par ACT ENALAPRIL devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'absorption d'ACT ENALAPRIL n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments.
- La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.
- Les patients hémodialysés doivent faire l'objet d'une attention spéciale.
- Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés d'ACT ENALAPRIL.

4.2 Dose recommandée et ajustement de la posologie

Hypertension : Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif 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 simultanément avec ACT ENALAPRIL.

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 varie de 10 mg à 40 mg par jour, administrés en une seule fois ou fractionnés en deux doses. Chez certains patients qui reçoivent une seule dose par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses. Dans ce cas, on doit envisager d'augmenter la posologie ou de passer à une administration biquotidienne. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée, on peut ajouter un diurétique au traitement.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg. Il n'est pas recommandé de dépasser cette dose au-delà de cette limite en raison des risques accrus d'effets indésirables.

Une hypotension symptomatique peut se manifester à l'occasion, à la suite de l'administration de la dose initiale d'ACT ENALAPRIL, mais est plus susceptible de se produire chez les patients qui prennent déjà un diurétique. Dans la mesure du possible, il faut interrompre le traitement aux diurétiques pendant deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement par ACT ENALAPRIL, afin de réduire les risques d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Si le traitement au moyen du diurétique ne peut être interrompu, on doit alors administrer une dose initiale de 2,5 mg afin de vérifier l'apparition éventuelle d'une hypotension excessive.

À ce jour, le manque de données concernant l'utilisation d'ACT ENALAPRIL dans le traitement de l'hypertension aiguë ou maligne ne permet pas de recommander le médicament dans de tels cas.

Enfants (< 16 ans) : La dose initiale habituelle 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. Des doses supérieures à 0,58 mg/kg (ou excédant 40 mg) n'ont pas fait l'objet d'études chez les enfants (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). ACT ENALAPRIL n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ni chez les enfants dont la filtration glomérulaire est < 30 mL/min/1,73 m², étant donné qu'il n'existe aucune donnée chez ces patients.

Personnes âgées (> 65 ans) : La dose initiale devrait être de 2,5 mg. Certaines personnes âgées peuvent réagir plus fortement au traitement par ACT ENALAPRIL que des patients plus jeunes.

Ajustement posologique dans l'insuffisance rénale : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité.](#))

Chez les patients hypertendus, la posologie devrait être réduite selon les directives suivantes :

Tableau 1 — Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale

Fonction rénale	Clairance de la créatinine mL/min (mL/s)	Dose initiale mg/jour
Normale	> 80 mL/min (> 1,33 mL/s)	5 mg
Légèrement diminuée	30 à 80 mL/min (≤ 1,33 > 0,50 mL/s)	5 mg
Modérément ou gravement diminuée	≤ 30 mL/min (≤ 0,50 mL/s)	2,5 mg
Hémodialyse	-	2,5 mg le jour de la dialyse*

* L'énalaprilate est dialysable. Les jours où les patients ne subissent pas de dialyse, on ajustera la posologie en fonction de la tension artérielle.

Insuffisance cardiaque : ACT ENALAPRIL est généralement administré en association avec un diurétique ou un dérivé digitalique, ou les deux à la fois. On doit surveiller attentivement la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par ACT ENALAPRIL, car on a rapporté des cas d'hypotension grave et plus rarement des cas d'insuffisance rénale consécutive à l'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Avant d'amorcer le traitement par l'énalapril, il faut tenir compte du traitement récent au moyen de diurétiques ainsi que des risques de forte déplétion sodée et d'hypovolémie grave. Dans la mesure du possible, on devrait diminuer la dose du diurétique avant de commencer le traitement afin de réduire le risque d'hypotension. On devrait également surveiller le taux de potassium sérique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique (fraction d'éjection ≤ 35 %), la dose d'attaque recommandée est de 2,5 mg, une fois par jour, administrée sous étroite surveillance médicale dans le but de déterminer l'effet initial du médicament sur la tension artérielle. Après l'administration de la dose d'attaque, le patient devrait être gardé en observation pendant au moins deux heures, ou pendant au moins une heure de plus après la stabilisation de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension](#)).

Chez les patients qui ne présentent pas d'hypotension symptomatique ou chez qui ce trouble a été traité efficacement, la posologie devrait être augmentée graduellement en fonction de la réponse au traitement. La gamme posologique habituelle est de 5 mg à 20 mg par jour, administrés en une seule dose ou fractionnés en deux doses.

L'ajustement de la posologie peut être effectué sur une période de 2 à 4 semaines ou plus rapidement lorsque l'exige la présence de signes et de symptômes résiduels d'insuffisance cardiaque. 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 variait de 16,4 mg à 18,8 mg par jour. Dans les études cliniques, la posologie utilisée chez la majorité des patients était de deux doses par jour.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

Ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale, ou d'hyponatrémie : Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et 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, on devrait amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg par jour, sous étroite surveillance médicale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La dose peut être augmentée à 2,5 mg, 2 fois par jour, puis à 5 mg, 2 fois par jour et davantage, au besoin, à intervalles de 4 jours ou plus si, au moment de l'ajustement, le patient ne présente pas d'hypotension excessive ni de détérioration importante de la fonction rénale.

La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

4.4 Administration

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

4.5 Dose oubliée

On doit aviser les patients que s'ils oublient une dose d'ACT ENALAPRIL, ils doivent prendre la dose suivante le plus tôt possible. S'il ne s'est pas écoulé plus de six heures depuis la dose oubliée, le patient peut prendre la dose du jour, puis prendre la prochaine à l'heure prévue. Le patient ne doit jamais doubler la dose.

5 SURDOSAGE

On ne dispose que de données restreintes en ce qui concerne le surdosage chez l'humain. Les signes les plus fréquents d'un surdosage signalés à ce jour sont une hypotension marquée se manifestant environ six heures après l'ingestion des comprimés à la suite du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, et un état de stupeur. Des taux sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois plus élevés que ceux que l'on observe généralement après l'administration de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion de 300 mg et de 440 mg d'énalapril, respectivement.

Le traitement recommandé pour le surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée. Si l'ingestion est récente, il faut provoquer des vomissements. L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le

centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 — Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés* / 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté et stéarate de magnésium (de qualité végétale) Les colorants présents dans les comprimés se déclinent comme suit : Comprimés de 10 mg : oxyde de fer rouge Comprimés de 20 mg : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

* Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés ACT ENALAPRIL. Chaque comprimé renferme 2,5, 5, 10 ou 20 mg de maléate d'énalapril, équivalent à 2, 4, 8 ou 16 mg d'énalapril sodique.

Description

ACT ENALAPRIL (énalapril) est présenté comme suit :

- 2,5 mg :** comprimé biconvexe de forme ovale blanc à blanc cassé, portant l'inscription « EL | 25 » d'un côté et « > | > » de l'autre.
- 5 mg :** comprimé biconvexe blanc à blanc cassé de forme triangulaire arrondie, portant l'inscription « EL | 5 » d'un côté et « > » de l'autre.
- 10 mg :** comprimé biconvexe, de forme triangulaire arrondie et de couleur pêche, portant l'inscription « EL | 10 » d'un côté et « > » de l'autre.
- 20 mg :** comprimé biconvexe, de forme triangulaire arrondie et de couleur saumon, portant l'inscription « EL | 20 » d'un côté et « > » de l'autre.

Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés d'ACT ENALAPRIL.

Composition

Chaque comprimé d'ACT ENALAPRIL renferme 2,5, 5, 10 ou 20 mg de maléate d'énalapril, équivalent à 2, 4, 8 ou 16 mg d'énalapril sodique, respectivement, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (de qualité végétale).

Colorants ajoutés aux comprimés suivants :

Comprimés de 10 mg : oxyde de fer rouge

Comprimés de 20 mg : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

Conditionnement

Présentation :

Comprimés de 2,5 mg –	plaquettes alvéolées de 30 comprimés flacons en PEHD de 100 et de 500 comprimés
Comprimés de 5 mg –	plaquettes alvéolées de 30 comprimés flacons en PEHD de 100 et de 500 comprimés
Comprimés de 10 mg –	plaquettes alvéolées de 30 comprimés flacons en PEHD de 100 et de 500 comprimés
Comprimés de 20 mg –	plaquettes alvéolées de 30 comprimés flacons en PEHD de 100 et de 500 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Œdème de Quincke : On a signalé de rares cas d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez les patients traités au moyen de l'énalapril. L'œdème de Quincke peut survenir en tout temps au cours du traitement et menacer le pronostic vital.

Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème de Quincke associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer rapidement un traitement approprié pouvant inclure de l'épinéphrine par voie sous-cutanée (0,3 mL à 0,5 mL en solution de 1:1 000) ou avoir recours à des mesures visant à dégager les voies respiratoires, si le cas l'exige.

Dès la survenue de l'œdème de Quincke, on doit interrompre rapidement l'administration d'ACT ENALAPRIL et surveiller le patient de façon à s'assurer que les symptômes ont complètement disparu avant son départ. Lorsque l'œdème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, il peut être nécessaire de prolonger la période d'observation, car cette réaction peut menacer la vie, et les traitements au moyen d'antihistaminiques et corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants.

Chez les patients qui ont présenté un œdème de Quincke, l'administration d'autres doses du médicament est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La fréquence de l'œdème de Quincke au cours d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA semble être 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 un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères, « mammalian target of rapamycin » en anglais) [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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la néprilysine peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients qui reçoivent un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 [DPP-4] (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine ou sitagliptine) en concomitance peuvent être davantage exposés au risque d'œdème de Quincke (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La prudence s'impose lorsque ces deux types de médicaments sont utilisés en concomitance.

Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité : Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (par exemple, 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, brûlures, œdème de Quincke, difficulté respiratoire et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation : On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, de telles réactions ont pu être évitées grâce au retrait temporaire de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition effectuée avec inadvertance.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse : Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérèse (méthode d'épuration sélective des lipoprotéines de basse densité) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Systeme cardiovasculaire

Hypotension : On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'énalapril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à la dialyse, à la diarrhée ou à des vomissements. Chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit entreprendre le traitement sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose d'énalapril ou de diurétique, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, une solution physiologique salée en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la prise de nouvelles doses d'énalapril; le traitement peut être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par une augmentation de la volémie.

Sténose valvulaire : Certaines données théoriques laissent supposer que les patients présentant une sténose aortique pourraient aussi présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement par des vasodilatateurs, étant donné que, chez ces patients, la diminution de la postcharge est moins prononcée.

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tel qu'ACT ENALAPRIL ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en association avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). En conséquence, l'utilisation d'ACT ENALAPRIL en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris ACT ENALAPRIL avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Oreilles/nez/gorge

Toux : On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait de l'énalapril ou la diminution de la dose.

On devrait tenir compte de cette manifestation dans le diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien/métabolisme

Hypoglycémie : De rares cas d'hypoglycémie ont été signalés chez des patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline. On doit aviser les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, qui amorcent un traitement au moyen d'un inhibiteur de l'ECA, de surveiller attentivement l'apparition d'une hypoglycémie, surtout au cours du premier mois de traitement avec une telle association. L'hypoglycémie serait plus susceptible de survenir au cours des premières semaines du traitement d'association, ou en présence de dysfonction rénale (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction hématologique

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. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec l'énalapril. L'expérience actuelle avec le médicament montre cependant que de tels cas sont rares. Il faut envisager une numération des leucocytes de façon périodique, notamment chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'une insuffisance rénale.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou des deux à la fois, se sont produits durant un traitement par l'énalapril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

Si, au cours d'un traitement par ACT ENALAPRIL, le patient éprouve un symptôme inexpliqué (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS](#)), notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, on doit interrompre l'administration d'ACT ENALAPRIL.

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. ACT ENALAPRIL devrait être administré avec de grandes précautions aux patients atteints de troubles hépatiques préexistants. Dans de tels cas, on devrait procéder à une évaluation complète de la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration du médicament et observer attentivement la réponse au traitement et les effets métaboliques.

Réactions nitritoïdes – Or : De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie : Au cours d'une chirurgie lourde ou d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume.

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 du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des médicaments qui inhibent ce système a été de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris ACT ENALAPRIL ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\) ou de médicaments contenant de l'aliskirène](#)].

Le traitement par ACT ENALAPRIL devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Hyperkaliémie : Au cours d'études cliniques portant sur l'énalapril, on a observé des taux élevés de potassium sérique (supérieurs à 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez 0,28 % des patients hypertendus. Les facteurs susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel qui contiennent du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. des produits qui contiennent du triméthoprim). Les suppléments potassiques, les diurétiques d'épargne potassique, les succédanés du sel qui contiennent du potassium ou les autres médicaments susceptibles

d'augmenter le taux de potassium sérique ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, voire mortelles. Si l'administration concomitante de ces produits et d'ACT ENALAPRIL est jugée appropriée, la prudence et la réalisation de mesures répétées du taux de potassium sérique s'imposent (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

7.1 Populations et cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Femmes enceintes : Administrés aux femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement par ACT ENALAPRIL devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des effets défavorables chez le fœtus et le nouveau-né comprenant une hypotension, une hypoplasie crânienne, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou permanente et même la mort. Des cas d'oligohydramnios ont aussi été rapportés; ces cas, probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles de même que des malformations neurologiques ont été aussi signalés après une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

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 et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates.

On peut avoir recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée de ces procédés n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs.

Chez le nouveau-né, l'énalapril a été éliminé de la circulation au moyen d'une dialyse péritonéale, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique; l'énalapril pourrait être, en principe, également éliminé par exsanguinotransfusion, bien que ce procédé n'ait pas encore été expérimenté.

Données chez l'animal

Des études menées chez des lapins ont révélé l'effet toxique de l'énalapril pour le fœtus et pour la mère chez quelques-uns des animaux, à des doses de 1 mg/kg/jour ou plus. Cet effet

toxique a pu être évité par l'apport complémentaire d'une solution salée à des doses de 3 et de 10 mg/kg/jour, mais non à des doses de 30 mg/kg/jour (50 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). L'énalapril ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin.

On n'a pas observé de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates traitées à des doses d'énalapril atteignant 200 mg/kg/jour (333 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). La toxicité embryonnaire qui s'est traduite par une réduction du poids fœtal moyen est survenue chez des rates à qui l'on avait administré 1 200 mg/kg/jour d'énalapril, mais ne s'est pas manifestée lorsque les animaux ont reçu une solution salée complémentaire. Le médicament traverse la barrière placentaire chez les rats et les hamsters.

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : Des traces d'énalapril et d'énalaprilate ont été retrouvées dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA (ACT ENALAPRIL) n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 16 ans) : L'innocuité et l'effet antihypertenseur du médicament ont été étudiés dans des études de courte durée (un mois) chez des patients de 6 à 16 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).

L'énalapril n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ni chez les enfants dont la filtration glomérulaire est < 30 mL/min/1,73 m², étant donné qu'il n'existe aucune donnée chez ces patients.

7.1.4 Personnes âgées

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les plus graves ont été les suivants : œdème de Quincke (0,2 %), hypotension (2,3 %) et insuffisance rénale (5 cas).

Chez les patients hypertendus, une hypotension s'est produite dans 0,9 % des cas et une syncope dans 0,5 % des cas.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, on a constaté l'apparition d'une hypotension dans 4,4 % des cas et d'une syncope dans 0,8 % des cas.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (4,8 %), des étourdissements (4,6 %) et de la fatigue (2,8 %).

8.2 Effets indésirables signalés dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Hypertension

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients hypertendus traités par l'énalapril dans le cadre d'études cliniques contrôlées sont présentés ci-dessous. La durée maximale du traitement a été de trois ans chez les patients ayant reçu l'énalapril et de 12 semaines chez ceux ayant reçu le placebo.

Tableau 3 – Hypertension

	Énalapril n = 2 314	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

Insuffisance cardiaque

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients présentant une insuffisance cardiaque traités par l'énalapril sont présentés ci-dessous. La fréquence de ces effets indésirables représente à la fois les taux observés dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées (durée maximale du traitement d'environ un an). Chez les patients ayant reçu le placebo, la fréquence des effets indésirables a été obtenue à partir des données provenant des études cliniques contrôlées (durée maximale du traitement de 12 semaines). La proportion de

patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA [*New York Heart Association*]) était de respectivement 29 % et 43 % dans les groupes sous énalapril et sous placebo.

Tableau 4 — Insuffisance cardiaque

	Énalapril n = 2314	Placebo n = 230
Organisme entier		
Troubles orthostatiques	2,2	0,3
Syncope	2,2	0,9
Douleur thoracique	2,1	2,1
Fatigue	1,8	1,8
Douleur abdominale	1,6	2,1
Asthénie	1,6	0,3
Système 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		
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 urinaire	1,3	2,4

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Hypertension

Système cardiovasculaire : hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde

Appareil digestif : vomissements, dysphagie, douleur abdominale

Fonction hématologique : anémie, leucopénie

Hypersensibilité : œdème de Quincke

Appareil locomoteur : crampes musculaires

Système nerveux/troubles psychiatriques : insomnie, nervosité, somnolence, paresthésie

Appareil respiratoire : dyspnée

Peau : prurit, hyperhidrose

Sens : altération du goût

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale, protéinurie, oligurie, impuissance

Insuffisance cardiaque

Système cardiovasculaire : palpitations

Appareil locomoteur : crampes musculaires

Système nerveux/troubles psychiatriques : insomnie

Peau : prurit

Sens : altération du goût

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale, impuissance

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Hyperkaliémie : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#))

Créatinine, azote uréique du sang : On a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d'hypertension essentielle traitée par l'énalapril seul.

Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et recevant également des diurétiques ou des dérivés digitaliques ou les deux médicaments, on a constaté, dans environ 9,7 % des cas, une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique, généralement réversible à l'interruption du traitement par l'énalapril ou du traitement concomitant.

Hémoglobine et hémocrite : On a observé fréquemment une diminution de l'hémoglobine et de l'hémocrite (baisse moyenne d'environ 0,34 g/100 mL et 1,0 vol/100 mL, respectivement) chez des patients hypertendus ou atteints d'insuffisance cardiaque, traités par l'énalapril, mais

ces baisses étaient rarement significatives sur le plan clinique. Dans des études cliniques, moins de 0,1 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause d'une anémie.

Fonction hépatique : On a noté, dans certains cas, une augmentation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou de ces deux constantes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Résultats d'essais cliniques

Enfants : Dans une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines, 110 enfants hypertendus (âgés de 6 à 16 ans) ont reçu le médicament pendant 14 jours, parmi lesquels 51 ont été traités pendant une période de quatre semaines. Les effets indésirables rapportés chez les enfants ont été les mêmes que ceux rapportés chez les adultes.

Observations faite après la commercialisation du produit

Résultats d'épreuves de laboratoire : Hyponatrémie

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés au cours d'études non contrôlées ou après la commercialisation du médicament : Lors d'études cliniques, d'autres effets indésirables graves survenus après la commercialisation du produit et des effets indésirables survenus chez 0,5 % à 1,0 % des patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque sont présentés ci-dessous en ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie :

Organisme entier

Réactions anaphylactoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Système cardiovasculaire

Arrêt cardiaque; infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)); embolie et infarctus pulmonaires; œdème pulmonaire; angine de poitrine; arythmie notamment tachycardie et bradycardie auriculaires; fibrillation auriculaire; palpitations, phénomène de Raynaud.

Système endocrinien

Syndrome d'antidiurèse inappropriée.

Appareil digestif

Iléus, pancréatite, insuffisance hépatique, hépatite (jaunisse hépatocellulaire ou cholestatique), anomalies de la fonction hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), méléna, anorexie, dyspepsie, constipation, glossite, stomatite, sécheresse de la bouche.

Fonction hématologique

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

Métabolisme

De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Appareil musculosquelettique

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, pneumonite à éosinophiles.

Peau

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

Sens

Vision brouillée, altération du goût, anosmie, acouphène, conjonctivite, sécheresse des yeux, larmoiement, hypoacousie.

Appareil génito-urinaire

Insuffisance rénale, oligurie, dysfonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), douleur au flanc, gynécomastie, impuissance.

On a rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre l'ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : 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.

Des cas d'œdème de Quincke intestinal ont été rapportés très rarement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Voir le tableau [Interactions médicament-médicament](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 — Interactions médicament-médicament potntielles ou établies

[Nom propre / commun]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique		Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur à celui de l'énalapril.	Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec précaution.
Agents qui provoquent la libération de rénine		L'effet antihypertensif de d'ATC ENALAPRIL est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).	
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique		Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique.	Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène et l'amiloride, les suppléments potassiques ou encore les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. les produits qui contiennent du triméthoprim) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, particulièrement chez les patients souffrant

			d'insuffisance rénale, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium devraient être également utilisés avec circonspection (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirène		Hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie	La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Or		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .

<p>Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques</p>		<p>Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l’occasion, une baisse importante de la tension artérielle après l’administration de la dose initiale d’énalapril.</p>	<p>Les risques d’effets hypotensifs peuvent être réduits soit par l’interruption de la prise de diurétiques, soit par l’augmentation de l’apport de sel avant le début du traitement à l’énalapril (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).</p>
<p>Sels de lithium</p>		<p>Comme c’est le cas avec d’autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite.</p>	<p>Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d’attention les taux de lithium sérique lorsqu’on administre des sels de lithium.</p>
<p>Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères)</p>		<p>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.</p>	<p>La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p>
<p>Inhibiteurs de la néprilysine</p>		<p>Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril) peuvent présenter un risque accru d’œdème de Quincke.</p>	<p>Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.</p>
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2</p>		<p>Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une</p>	<p>L’administration concomitante d’un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2</p>

		hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, 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 également été rapportés.	(inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif de l'énalapril. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	C	Les patients qui reçoivent un traitement concomitant par inhibiteur de la DPP-4 peuvent courir un risque plus élevé d'œdème de Quincke.	L'administration concomitante d'inhibiteurs de la DPP-4 et d'inhibiteurs de l'ECA doit être faite avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Légende : C = Étude de cas; EC : Essai clinique; T = Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

L'absorption de l'énalapril n'est pas modifiée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (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 une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. Après son absorption, l'énalapril, un médicament précurseur, est hydrolysé en énalaprilate, un 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 stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé 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 traités par l'énalapril et un diurétique thiazidique, les modifications des taux de potassium sérique sont minimales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, l'énalapril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Toutefois, on ignore encore l'importance de cette action sur les effets du traitement avec ce médicament.

Quoique le mécanisme par lequel l'énalapril abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'énalapril réduit également la tension artérielle chez les patients atteints d'une hypertension à rénine basse.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration de l'énalapril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions couchée et debout. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement par l'énalapril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril, l'effet antihypertensif peut être noté en une heure, et la réduction maximale de la tension artérielle s'observe entre la 4^e et la 6^e heure. Il a été démontré qu'après l'administration des doses recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, cet effet peut décroître vers la fin de l'intervalle entre les doses (voir [4 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'accompagnait d'une réduction des résistances

vasculaires périphériques et d'une augmentation du débit cardiaque, avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. À la suite de l'administration de l'énalapril, on a observé une augmentation du flux sanguin rénal; le taux de filtration glomérulaire est généralement demeuré inchangé.

Lorsque l'énalapril est administré avec des diurétiques de type thiazidique, l'effet antihypertensif qui en résulte équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque médicament.

Administré à des patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'énalapril réduit la précharge et la postcharge du cœur, ce qui a pour résultat d'augmenter le débit cardiaque, mais sans provoquer de tachycardie réflexe.

Administré à des hypertendus qui présentent des taux lipidiques normaux, l'énalapril n'a exercé aucun effet sur les fractions lipidiques plasmatiques.

Des études menées chez des chiens indiquent que l'énalapril franchit difficilement la barrière hémato-encéphalique, en admettant qu'il la traverse vraiment; l'énalaprilate ne pénètre pas dans le cerveau.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 — 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)*	$ASC_{0-\infty}$ ng•h/mL
Dose unique moyenne	32,3	11	423

* Demi-vie effective après l'administration de doses multiples

Absorption : L'énalapril est rapidement absorbé et le pic de concentration sérique de l'énalapril est obtenu en moins d'une heure. L'élimination urinaire de l'énalapril a montré que son taux d'absorption est d'environ 60 %. L'absorption de l'énalapril n'est pas modifiée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Métabolisme : Après son absorption, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lui-même peu absorbé. Le pic de concentration sérique de l'énalaprilate apparaît 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.

Élimination : L'énalapril est excrété essentiellement par le rein. Environ 94 % de la dose administrée est récupérée dans l'urine et dans les fèces sous forme d'énalaprilate ou

d'énalapril. Les principaux composants retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose administrée, et l'énalapril sous forme intacte.

Le profil de concentration sérique de l'énalaprilate présente une phase terminale prolongée qui reflète probablement sa liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Après l'administration de doses multiples d'énalapril, la demi-vie effective de l'énalaprilate est de 11 heures.

Chez les patients hypertendus âgés de 2 mois à 15 ans, le profil pharmacocinétique de l'énalapril est semblable à celui noté chez les adultes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'effet antihypertensif de l'énalapril a été évalué chez des enfants hypertendus de 6 à 16 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)).
- **Race** : L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.
- **Insuffisance rénale** : Le métabolisme et l'excrétion de l'énalapril et de l'énalaprilate chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont similaires à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le taux de filtration glomérulaire se situe au-dessus de 30 mL/min (0,50 mL/s). Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 mL/min ($\leq 0,50$ mL/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre peut être retardé. À ce degré d'insuffisance rénale, la demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'énalaprilate est dialysable à un taux de 62 mL/min (1,03 mL/s).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 °C et 30 °C Garder les flacons hermétiquement clos, à l'abri de l'humidité.

REMARQUE : Flacons de 100 et de 500 comprimés – Une fois le flacon ouvert, jeter tous les comprimés qui n'auront pas été utilisés dans les six mois.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Maléate d'énalapril

Énalapril sodique

Nom chimique : L-Proline, 1-[N-[1-éthoxycarbonyl]-3-phénylpropyl]-L-alanyl-, (S)-, (Z)-2-butènedioate (1:1)

L-Proline, 1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, sodique (1:1)

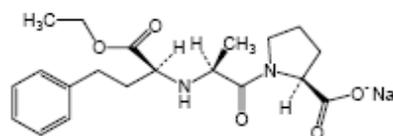
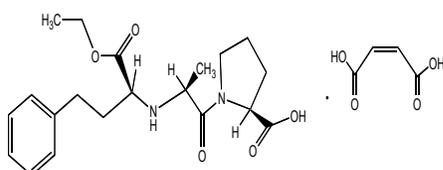
Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

$C_{20}H_{27}N_2NaO_5$

Poids moléculaire : 492,53 g/mol

398,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Le maléate d'énalapril se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé, et possède un point de fusion qui se situe environ à 143 °C ou 144 °C. Il est modérément soluble dans l'eau (pH 3,4), soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol et le diméthylformamide. Le pK_a^1 et le pK_a^2 de la molécule de base sont respectivement de 3,0 et de 5,4.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Tableau 7 — Résumé des données démographiques des patients de l'essai clinique SOLVD – Volet traitement

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
SOLVD – volet traitement	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	2,5 ou 5 mg, deux fois par jour Dose augmentée jusqu'à 10 mg, deux fois par jour pendant une période pouvant atteindre 55 mois	2 569 Placebo : 1 284 Énalapril : 1 285	60,2 ans (20-80)	Hommes : 2 065 Femmes : 504

Tableau 8 — Résumé des données démographiques sur des patients de l'essai clinique SOLVD – Volet prévention

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
SOLVD – volet prévention	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	2,5 mg, deux fois par jour, avec augmentation graduelle jusqu'à 10 mg, deux fois par jour Suivi de 46 mois (minimum) à 62 mois (maximum)	4 228 Placebo : 2 117 Énalapril : 2 111	58,7 ans (20-80)	Hommes : 3 752 Femmes : 476

Tableau 9 — Résumé des données démographiques des patients dans les cliniques

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
CONSENSUS	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par	5 mg, deux fois par jour, avec augmentation jusqu'à un maximum de	253 Placebo : 126 Énalapril : 127	70 ans (36-91)	Hommes : 179 Femmes : 74

	placebo	20 mg, deux fois par jour			
--	---------	---------------------------	--	--	--

14.2 Résultats des études

Tableau 10 — Résultats de l'étude SOLVD – Volet traitement

Critère de jugement primaire	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril n (%)	Valeur associée et signification statistique pour le placebo n (%)	<i>p</i>
Mortalité globale	451 (35,1 %)	510 (39,7 %)	0,008

Dans une étude multicentrique menée à double insu et contrôlée par placebo (étude SOLVD), 2 569 patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, appartenant pour la plupart aux classes II et III de la classification de la New York Heart Association et présentant une fraction d'éjection ≤ 35 %, ont reçu au hasard soit un placebo, soit l'énalapril comme médicament d'appoint à un traitement traditionnel. Les critères d'exclusion comprenaient les affections suivantes : angor stable grave, obstruction au niveau de la voie d'éjection ou obstruction valvulaire importante sur le plan hémodynamique, insuffisance rénale, maladie vasculaire cérébrale (par exemple, troubles importants de l'artère carotide), pneumopathie avancée, tumeurs malignes, myocardite évolutive et péricardite constrictive. La prise d'énalapril a été associée à une réduction de 11 % de la mortalité toutes causes confondues (correspondant à une réduction de 16 % du risque de mortalité toutes causes confondues) et à une réduction de 30 % du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (correspondant à une baisse de 36 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque). La plus grande réduction du taux de mortalité a été constatée dans les décès attribuables à l'évolution de l'insuffisance cardiaque. On n'a observé aucune différence significative dans le nombre de décès attribués aux arythmies sans aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Tableau 11 — Résultats de l'étude SOLVD – Volet prévention

Critère de jugement primaire	Énalapril n (%)	Placebo n (%)	<i>p</i>
Mortalité globale	306 (14,5 %)	332 (15,7 %)	0,211

Un deuxième essai multicentrique, effectué selon le protocole de l'étude SOLVD, visait à évaluer des patients asymptomatiques ou présentant de très légers symptômes. Les patients du volet prévention de l'étude SOLVD qui présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche ≤ 35 % et qui n'avaient aucun antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique, ont reçu au hasard soit un placebo (n = 2 117), soit de l'énalapril (n = 2 111) et ont fait l'objet d'un suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. La majorité des patients du volet prévention de l'étude SOLVD avaient des antécédents de cardiopathie ischémique. Quarante-vingts pour cent (80 %) des patients présentaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 34 % souffraient d'angine de poitrine et 37 % avaient des antécédents d'hypertension. Aucun

effet sur la mortalité, significatif sur le plan statistique, n'a été observé dans cette population. Chez les patients traités à l'énalapril, on a constaté une réduction de 32 % du nombre de premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et de 32 % du nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le pourcentage de patients chez qui sont apparus des symptômes d'insuffisance cardiaque manifeste a été plus faible (32 %) dans le groupe traité avec l'énalapril que dans le groupe qui avait reçu un placebo.

Le nombre des hospitalisations pour troubles cardiovasculaires a également diminué. Une réduction non significative des hospitalisations toutes causes confondues a été notée dans le groupe traité à l'énalapril (1 166 vs 1 201 quant aux premières hospitalisations et 2 649 vs 2 840 quant au nombre total d'hospitalisations pour le groupe énalapril vs le groupe placebo, respectivement); cependant, l'étude n'avait pas la puissance statistique permettant d'évaluer cet effet.

Le volet prévention de l'étude SOLVD n'avait pas été conçu dans le but de déterminer si l'efficacité du traitement chez les patients asymptomatiques présentant une fraction d'éjection faible était supérieure quant à la prévention des hospitalisations, à un suivi plus rigoureux et à l'utilisation d'énalapril dès les premiers signes d'insuffisance cardiaque. Toutefois, dans les conditions de suivi observées dans le volet prévention de l'étude SOLVD (visite tous les quatre mois à la clinique où se déroulait l'étude; consultation chez le médecin traitant, au besoin), 68 % des patients du groupe placebo qui avaient été hospitalisés pour insuffisance cardiaque n'avaient présenté aucun symptôme préalable ayant pu justifier l'instauration d'un traitement.

Tableau 12 — Résultats de l'étude CONSENSUS

Critère de jugement primaire		Énalapril n (%)	Placebo n (%)	<i>p</i>
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 une autre étude multicentrique, contrôlée par placebo (étude CONSENSUS), 253 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe IV de la classification de la *New York Heart Association*) ont été répartis au hasard en deux groupes et ont reçu soit un placebo, soit de l'énalapril en même temps qu'un traitement traditionnel. L'administration d'énalapril a entraîné une atténuation des symptômes et une réduction de la mortalité due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. On n'a observé aucune différence quant à la fréquence des morts subites d'origine cardiaque.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Étude I : Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'énalapril de 2,5 mg — ACT ENALAPRIL (Teva Canada Limitée) et VASOTEC® (Merck Frosst Canada & Co) — mesurés dans le cadre d'une étude de

biodisponibilité croisée à deux facteurs, au cours de laquelle 26 adultes de sexe masculin en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique administrée à jeun.

Tableau 13 — Résumé des données comparatives de l'étude I portant sur la biodisponibilité

Énalapril (2 x 2,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	40,64 42,65 (33,1)	38,80 40,88 (35,2)	104,8	98,7 – 111,2
ASC _I (ng•h/mL)	41,23 43,23 (32,7)	39,44 41,51 (34,8)	104,5	98,4 – 111,0
C _{max} (ng/mL)	26,08 27,80 (36,2)	25,06 26,76 (36,6)	104,1	95,5 – 113,4
t _{max} ³ (h)	0,75 (0,33 – 1,50)	0,83 (0,50 – 2,03)	Sans objet	Sans objet
t _{1/2} ⁴ (h)	1,02 (38,9)	1,23 (92,3)	Sans objet	Sans objet

¹ Comprimés ACT ENALAPRIL (énalapril sous forme de maléate d'énalapril) de 2,5 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés VASOTEC® (énalapril sous forme de maléate d'énalapril) de 2,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Étude II : Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'énalapril de 20 mg — ACT ENALAPRIL (Teva Canada Limitée) et VASOTEC® (Merck Frosst Canada & Co) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux facteurs, au cours de laquelle 26 adultes de sexe masculin en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique administrée à jeun.

Tableau 14 — Résumé des données comparatives de l'étude II portant sur la biodisponibilité

Énalapril (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	179,79 190,04 (30,7)	183,78 193,96 (33,9)	97,8	91,7 – 104,4
ASC _I (ng•h/mL)	181,63 191,88 (30,5)	185,96 196,44 (34,3)	97,7	91,6 – 104,2
C _{max} (ng/mL)	117,30 122,95 (30,2)	120,79 128,33 (35,9)	97,1	87,9 – 107,2
t _{max} ³ (h)	0,92 (0,50 – 2,00)	0,83 (0,67 – 1,75)	Sans objet	Sans objet
t _½ ⁴ (h)	1,34 (27,6)	1,50 (40,1)	Sans objet	Sans objet

¹ Comprimés ACT ENALAPRIL (énalapril sous forme de maléate d'énalapril) de 20 mg (Teva Canada Limitée)

² Comprimés VASOTEC® (énalapril sous forme de maléate d'énalapril) de 20 mg (Merck Frosst Canada & Co.)

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune donnée microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 15 — Mode d'action

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague-Dawley	12 animaux d'expérience 6 témoins	orale	10 mg/kg/jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 79 % en 7 jours et de 140 % en 14 jours.
	Beagles mâles	3 chiens	orale	0 mg/kg (base libre) durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 30 % en 7 jours et de 48 % en 14 jours.
		3 chiens	orale	30 mg/kg/jour durant 3 jours	Augmentation de l'ECA de 1,5 fois
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des rats et des chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats mâles Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	i.v. orale	3, 10, 30 mcg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE ₅₀ est de 14,0 mcg/kg i.v. et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	i.v.	30, 130, 430, 1 430 mcg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine.
					La DE ₅₀ est de 6,4 mcg/kg pour l'énalaprilate et de 278 mcg/kg pour le maléate d'énalapril.
Effet de l'énalaprilate sur la réaction de vasodilatation à la bradykinine	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	i.v.	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE ₅₀ = 4,8 µg/kg (4,4 à 5,2 mcg/kg) i.v.

du membre arrière du chien et sur la réaction de vasoconstriction aux angiotensines					
---	--	--	--	--	--

Tableau 16 — Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive sur des rats carencés en sodium	Rats mâles Sprague-Dawley	6 rats par groupe et au moins 8 groupes de traitement	orale	Énalapril : 1 à 10 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution de la pression systolique proportionnelle à la dose durant 3 heures ou plus.
Effet sur des rats dont l'hypertension est d'origine rénale (technique de Grollman)	Rats mâles Sprague-Dawley	6 à 8 rats dans la plupart des groupes de traitement	orale	Énalapril : 3,0 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution moyenne de la pression systolique d'environ 20 mm Hg et une légère tachycardie.
Rapport entre le blocage de l'angiotensine I et la baisse de la pression sanguine chez des rats spontanément hypertendus, des rats atteints d'hypertension rénale, des chiens atteints d'hypertension rénale et des chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague-Dawley; chiens bâtards normotendus	Au moins 4 ou 5 rats par groupe et au moins 3 chiens par groupe	orale	Énalapril : 0,1 à 3 mg/kg	La période de diminution de la pression sanguine n'a pas correspondu à la période d'inhibition maximale de l'effet vasopresseur de l'angiotensine I.

Tableau 17 — Autres effets

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez des chiens	Chiens bâtards	4 par groupe	orale	1,0 mg/kg, 2 fois par jour durant 3 jours	Aucune aggravation de l'insuffisance rénale aiguë
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	Minimum de 16	orale	5 mg/kg	Aucune trace de radioactivité dans la moelle épinière et le cerveau des hamsters mâles et femelles.

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 18 — Valeurs de DL₅₀

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

		Femelle	—	1400 mg/kg
--	--	---------	---	------------

^a Laboratoires de recherche de Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvanie, É.-U.

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

Tableau 19 — Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	orale	0, 10, 30, 90	À toutes les doses Légère diminution du gain pondéral. À 30 et à 90 mg/kg/jour Élévation de l'azote uréique sanguin liée à la dose chez les rats mâles.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	À toutes les doses Légère diminution du gain pondéral et du sodium sérique, légère élévation du potassium sérique. Légère augmentation du poids des reins et diminution du poids du cœur. À 30 et à 90 mg/kg/jour Augmentation de l'azote uréique sanguin en fonction de la dose administrée.
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	Sacrifice après 6 mois d'étude Augmentation significative du poids des reins chez les rats mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour par rapport aux animaux témoins ($p \leq 0,05$). Après un an d'étude Diminution du gain pondéral (7 % à 19 %) liée à la dose. Élévation des taux d'azote uréique sanguin liée à la dose chez les mâles qui avaient reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL, respectivement). Taux élevés d'azote uréique

					sanguin chez trois rats femelles qui avaient reçu de fortes doses. Élévation du taux de potassium sérique (0,1 à 0,8 mEq/L) chez les rats mâles à la dose maximale. Augmentation significative du poids des reins chez les rats mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour, par rapport aux animaux témoins ($p \leq 0,05$).
Rat	1 mois	20 M + 20 F	orale	0, 90 et 90 avec une solution salée comme boisson	Sans solution salée complémentaire Gain pondéral inférieur (8 % à 19 %); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à 62,8 mg/100 mL). Avec une solution salée complémentaire Gain pondéral et taux d'azote uréique sanguin similaires à ceux des animaux témoins.
Rat (carencé en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	orale	0, 90	Potentialisation marquée de la toxicité se traduisant par : mort, perte de poids, augmentation importante des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium, dégénérescence des tubules rénaux.
Beagle	1 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduites à 60 mg (4 doses seulement)	À 30 mg Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux. À des doses élevées 6/6 morts (après 7 à 12 jours) Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium; diminution du sodium et des chlorures sériques; dégénérescence des

					tubules rénaux et augmentation des graisses hépatocellulaires.
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p>À toutes les doses Légère diminution du sodium sérique.</p> <p>À 30 mg 2/6 : morts Élévation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p>À 90 mg 5/6 : morts Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose sérique, de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines et du potassium Diminution des chlorures sériques; dégénérescence des tubules rénaux; augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.</p>
Beagle	1 an	5 M + 5 F	orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 60 avec ou sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée 3/6 : morts 4/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin 3/6 : diminution des chlorures sériques, élévation de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium 1/6 : augmentation des phosphatases alcalines 1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1^{er} animal mort) 5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères)</p>

					<p>Chiens traités ayant reçu la solution salée 0/6 : mort 3/6 : élévation des taux d'azote uréique sanguin 1/6 : nécrose très légère des tubules rénaux et vacuolisation modérée des cellules tubulaires</p>
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 90 avec ou sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée 6/6 : morts 6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et de l'ALAT 5/6 : augmentation de l'ASAT 2/6 : augmentation du potassium sérique 5/6 : dégénérescence marquée des tubules rénaux 1/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux 6/6 : atrophie légère à marquée du thymus 3/6 : ulcération de l'œsophage distal 2/6 : lésions de la muqueuse buccale</p> <p>Chiens traités ayant reçu la solution salée 2/6 : morts 6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine 3/6 : augmentation de l'ASAT et de l'ALAT 0/6 : élévation du potassium 2/6 : dégénérescence modérée des tubules</p>

					rénaux 4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux 4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus 3/6 : lésions hépatiques
--	--	--	--	--	---

Tableau 20 — Études sur la tératogénèse

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Du 15 ^e jour de gestation au 20 ^e jour de lactation	À toutes les doses – diminution du gain pondéral de la mère du 15 ^e au 20 ^e jour – retard de croissance lié à la dose de la génération F1 durant la lactation À 90 mg/kg/jour – le poids moyen, par portée, des ratons d'un jour était significativement inférieur à celui des animaux témoins
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + solution salée 200 + solution salée	Du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation	Diminution du gain pondéral de la mère chez les rats recevant 100 et 200 mg/kg/jour sans apport complémentaire de solution salée. Aucun effet défavorable sur la reproduction attribuable au traitement, ni d'effet tératogène dans aucun des groupes.
Rat (CLEA Japan Inc-JCL:SD)	25 F	0, 12, 120, 1 200 1 200 + solution salée	Du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation	Rats traités n'ayant pas reçu de solution salée – diminution significative du gain pondéral moyen de la mère, à toutes les doses À 1 200 mg/kg/jour – diminution légère mais significative du poids fœtal – augmentation du nombre de fœtus présentant une

				<p>modification squelettique au niveau de la 14^e côte</p> <ul style="list-style-type: none"> – diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales <p>Rats traités ayant reçu une solution salée</p> <ul style="list-style-type: none"> – aucun signe de toxicité chez la mère ou chez le fœtus
Lapin (albinos de Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salée)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	<p>À 3 et à 10 mg/kg/jour</p> <ul style="list-style-type: none"> – aucun effet secondaire attribuable au traitement sur la reproduction ni d'effet tératogène <p>À 30 mg/kg/jour</p> <ul style="list-style-type: none"> – 4 morts – diminution de l'ingestion de nourriture et d'eau – augmentation significative du nombre moyen de résorptions fœtales par portée – 2 avortements – aucun effet tératogène n'a été observé

Tableau 21 — Études sur la reproduction et le développement postnatal

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	<p>Mâles : 70 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la période d'accouplement</p> <p>Femelles : 15 jours avant l'accouplement</p>	<p>On n'a observé aucun effet sur la reproduction à quelque dose que ce soit.</p> <p>Mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</p> <ul style="list-style-type: none"> – après 6 semaines de traitement, chez les mâles F0, âgés de 14 semaines environ, augmentation de la formation de bouchons de sperme et de lacérations génitales – à la fin du traitement, réduction

			t et durant toute la gestation	<p>significative du gain pondéral chez les mâles F0 – après le sevrage, légère diminution du gain pondéral moyen liée au traitement chez les mâles F1 ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</p> <p>Femelles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour – diminution du gain pondéral durant la gestation</p> <p>Ratons Diminution du poids corporel des ratons F1, à 90 mg/kg/jour la première journée du post-partum, suivie d'un retard dans le développement postnatal. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1, à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.</p>
--	--	--	---	---

Mutagénicité

On n'a observé aucun effet mutagène attribuable à l'énalapril au cours d'une série de tests comprenant l'épreuve d'Ames, une épreuve de mutagénicité microbienne avec ou sans activation métabolique, l'épreuve sur la réparation de l'ADN (Rec-Assay), le test d'échange des chromatides sœurs effectué sur des cultures de cellules de hamster chinois (jusqu'à 20 mg/mL) et le test du micronoyau chez des souris.

Recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques : l'énalapril a entraîné des modifications de la structure des chromosomes à 10 et à 20 mg/mL, mais non à 5 mg/mL.

Carcinogénicité

Aucun effet cancérigène n'a été mis en évidence après l'administration d'énalapril à des rats (Charles River CD-1) pendant 106 semaines, à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (150 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain).

On a également administré l'énalapril pendant 94 semaines à des souris mâles et femelles (Charles River CD-1), à des doses atteignant 90 et 180 mg/kg/jour, respectivement (150 et 300 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain); aucun effet cancérigène n'a pu être observé.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de VASOTEC® (Comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg), n° de contrôle de la présentation : 247519, Organon Canada Inc. (21 juin 2021).

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS
VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT**

PrACT ENALAPRIL

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT ENALAPRIL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **ENALAPRIL**.

Mises en garde et précautions importantes

- ACT ENALAPRIL **ne doit pas** être pris pendant la grossesse. La prise du médicament pendant la grossesse peut nuire à la santé de votre bébé ou même causer son décès. Si vous apprenez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ACT ENALAPRIL, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **le plus tôt possible**.

À quoi ACT ENALAPRIL sert-il?

ACT ENALAPRIL est employé dans le traitement de :

- l'hypertension chez les enfants (de moins de 16 ans) et les adultes;
- l'insuffisance cardiaque chez les adultes.

Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour traiter votre maladie.

Comment ACT ENALAPRIL agit-il?

ACT ENALAPRIL fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ce type de médicament empêche l'organisme de sécréter une substance appelée « angiotensine II », substance qui, lorsqu'elle entre dans la circulation sanguine, produit les effets suivants :

- contraction des vaisseaux sanguins, phénomène qui laisse moins d'espace pour la circulation du sang lorsqu'il survient;
- déclenchement de la sécrétion d'une hormone qui entraîne la rétention d'eau par l'organisme.

Le fait d'avoir dans votre organisme une plus grande quantité de liquide dans un espace restreint entraîne une augmentation de la tension artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA aident à abaisser la tension artérielle de la manière suivante :

- en réduisant la quantité d'angiotensine II dans l'organisme, ils exercent un effet relaxant sur vos vaisseaux sanguins et leur permettent de se dilater, ce qui facilite la circulation du sang;
- ils diminuent la rétention d'eau par l'organisme.

La réduction de la tension artérielle permet à votre cœur de pomper le sang plus facilement. Elle peut également aider votre cœur à mieux fonctionner si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.

Ce médicament ne guérit ni l'hypertension, ni l'insuffisance cardiaque, mais il aide à maîtriser ces affections.

Quels sont les ingrédients d'ACT ENALAPRIL?

Ingrédient médicinal : Maléate d'énalapril sous forme de sel sodique.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs prégélinifié, amidon de maïs, bicarbonate de sodium, lactose monohydraté, stéarate de magnésium (grade végétal).

Les comprimés contiennent aussi les colorants suivants :

Comprimés de 10 mg : oxyde de fer rouge

Comprimés de 20 mg : oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge

ACT ENALAPRIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

ACT ENALAPRIL, comprimés renfermant : 2,5 mg (comprimés ovales blancs), 5 mg (comprimés ronds blancs, en forme de triangle), 10 mg (comprimés en forme de triangle de couleur pêche), 20 mg (comprimés ronds saumon en forme de triangle) de maléate d'énalapril, équivalant à respectivement 2 mg, 4 mg, 8 mg et 16 mg d'énalapril sodique.

Vous ne devez pas prendre ACT ENALAPRIL si :

- Vous êtes allergique à l'énalapril ou à tout autre ingrédient contenu dans ACT ENALAPRIL.
- Vous avez déjà fait une réaction allergique (œdème de Quincke) :
 - à tout autre inhibiteur de l'ECA. Vous pouvez savoir si vous prenez ou avez déjà pris un inhibiteur de l'ECA, car le nom de ce type de médicament se termine par « PRIL ».
 - vous avez reçu un diagnostic d'angio-œdème héréditaire. Il s'agit d'une affection qui accroît le risque de présenter une réaction allergique attribuable à des facteurs génétiques.
 - de cause inconnue. Cette réaction est appelée angio-œdème idiopathique.

Les signes d'une réaction allergique comprennent :

- une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge;
- une difficulté soudaine à respirer ou à avaler.

Si cela vous est déjà arrivé, assurez-vous d'en informer votre professionnel de la santé.

- Vous souffrez de diabète ou d'une maladie rénale et prenez déjà un médicament contenant de l'aliskirène pour abaisser votre tension artérielle.
- Vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne prenez pas ACT ENALAPRIL au moins 36 heures avant ou après la prise du sacubitril/valsartan, un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine.

Avant de prendre ACT ENALAPRIL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- avez déjà subi une intervention chirurgicale des voies respiratoires (par exemple, au nez, à la gorge, à la trachée ou aux poumons);
- avez des antécédents de réactions allergiques (œdème de Quincke). Sachez que les Noirs ont un risque accru de présenter ce type de réactions pendant le traitement par les inhibiteurs de l'ECA.
- êtes sous hémodialyse;
- avez récemment reçu ou vous planifiez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- suivez un traitement d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement qui retire le cholestérol de votre circulation sanguine;
- avez récemment présenté une diarrhée grave ou des vomissements excessifs;
- êtes atteint d'une maladie cardiaque ou vasculaire;
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- êtes atteint d'une maladie du foie;
- avez une tension artérielle basse;
- êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale (dentaire ou autre) pour laquelle on vous administrera une anesthésie. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez ce médicament.
- prenez un médicament contre le cancer ou le rejet, comme le temsirolimus, l'évérolimus ou le sirolimus. La prise d'inhibiteurs de l'ECA, comme ACT ENALAPRIL, avec ces médicaments peut augmenter le risque de réaction allergique (œdème de Quincke);
- prenez un médicament renfermant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril);

- prenez un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Vous pouvez reconnaître ces médicaments par le nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine en « **GLIPTINE** »;
- prenez d'autres médicaments pour abaisser la tension artérielle;
- suivez un régime à faible teneur en sodium;
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Vous pouvez reconnaître ces médicaments par le nom de leur ingrédient médicamenteux qui se termine en « **SARTAN** »;
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène;
- recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- êtes susceptible de présenter une élévation du taux de potassium dans le sang. Cela peut avoir de graves conséquences et peut vous arriver si vous :
 - prenez :
 - un succédané de sel contenant du potassium;
 - des suppléments de potassium;
 - un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétique, p. ex. la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, qui aide l'organisme à conserver son potassium);
 - d'autres médicaments qui peuvent causer une hausse du potassium dans le sang (p. ex. des médicaments contenant du triméthoprime);
 - souffrez de diabète ou de troubles rénaux.

Autres mises en garde pertinentes

ACT ENALAPRIL peut causer des effets secondaires graves, comme entre autres :

- **Réaction allergique / Œdème de Quincke** : Certains patients ont signalé avoir eu une réaction allergique (œdème de Quincke) pendant la prise d'ACT ENALAPRIL. Cet effet, qui peut se produire à tout moment pendant le traitement par ACT ENALAPRIL, peut menacer le pronostic vital. Dans de très rares cas, de telles réactions ont entraîné la mort. Si vous présentez une réaction allergique, **cessez** de prendre ACT ENALAPRIL et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Vous pourriez ressentir étourdissements ou avoir une impression de tête légère :
 - en particulier au cours des premiers jours suivant le début du traitement par ACT ENALAPRIL ou lorsque la dose augmente;
 - lorsque vous faites de l'activité physique ou qu'il fait chaud.
 Si cela se produit, allongez-vous. Si vous vous évanouissez, **cessez** de prendre ACT ENALAPRIL et consultez votre professionnel de la santé. Avant d'effectuer toute tâche nécessitant une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à ACT ENALAPRIL.
- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, comme ACT ENALAPRIL, peuvent causer les effets suivants :
 - **Neutropénie / agranulocytose** (diminution du nombre de globules blancs);
 - **Dépression de la moelle osseuse** (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse);
- **Hypoglycémie** (baisse du taux de sucre dans le sang) : ACT ENALAPRIL peut causer une hypoglycémie chez les personnes suivantes :
 - patients diabétiques qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline;
 - patients atteints de troubles rénaux.
 Vous devez surveiller attentivement toute baisse de votre taux de glucose sanguin, surtout pendant le premier mois du traitement par ACT ENALAPRIL.

Pour plus d'information au sujet de ces effets secondaires et des autres effets secondaires graves, reportez-vous au tableau intitulé **Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre** ci-dessous.

Toux : Vous pourriez présenter une toux sèche et persistante pendant la prise d'ACT ENALAPRIL. Cette toux disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre ACT ENALAPRIL ou lorsque la dose est réduite. Si vous présentez ce symptôme, informez-en votre professionnel de la santé.

Allaitement : ACT ENALAPRIL se retrouve dans le lait maternel et pourrait être nocif pour un bébé nourri au sein. ACT ENALAPRIL **n'est pas** recommandé durant l'allaitement. Si vous prévoyez allaiter pendant que vous prenez ACT ENALAPRIL, demandez à votre professionnel de la santé comment vous devriez nourrir votre bébé.

Surveillance et tests de laboratoire : Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de passer des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre ACT ENALAPRIL, puis pendant le traitement. Ces analyses serviront à vérifier :

- votre taux de globules blancs;
- si votre foie et vos reins fonctionnent normalement;
- votre taux de potassium sanguin.

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACT ENALAPRIL :

- Médicaments qui abaissent la tension artérielle, tels :
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
 - diurétiques
 - médicaments renfermant de l'aliskirène
 - antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
 - bêtabloquants
- Médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang, tels :
 - diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, éplérénone, triamtèrene ou amiloride)
 - suppléments de potassium
 - succédanés de sel contenant du potassium
 - autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. produits contenant du triméthoprim)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, tels :
 - inhibiteurs de la DDP-4 tels qu'aligliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine
 - insuline
 - autres antidiabétiques oraux
- Injections d'or (aurothiomalate de sodium), utilisées pour le traitement de l'arthrite
- Lithium – utilisé pour le traitement du trouble bipolaire
- Temsirolimus, évérolimus, sirolimus, qui sont des médicaments utilisés pour traiter certains cancers ou pour prévenir le rejet des greffes d'organe
- Médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib, qui sont des médicaments utilisés pour le traitement de la douleur et de l'enflure
- Certains médicaments en vente libre peuvent entraîner une élévation de la tension artérielle, y compris ceux utilisés pour :
 - diminuer l'appétit;
 - maîtriser l'asthme;
 - soulager les symptômes du rhume et la toux;
 - maîtriser les allergies (comme le rhume des foins);
 - maîtriser la sinusite.

Utilisation du médicament

- Respectez vos rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé, même si vous vous sentez bien. Il se pourrait que les signes d'hypertension vous échappent. Votre professionnel de la santé mesurera votre tension artérielle et vérifiera l'efficacité de votre médicament.
- Si votre professionnel de la santé vous a donné des directives spécifiques, comme de réduire votre apport en sel ou de perdre du poids, vous devez les suivre.
- Avalez les comprimés **entiers**. **Éviter de fractionner ou de casser les comprimés ACT ENALAPRIL.**
- **Prenez ACT ENALAPRIL :**
 - en suivant scrupuleusement les directives de votre professionnel de la santé;
 - avec ou sans aliments;
 - à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de vos besoins.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne sous vos soins avez pris une dose trop élevée d'ACT ENALAPRIL, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage comprennent la sensation de tête légère et les étourdissements, qui peuvent être causés par une chute soudaine ou excessive de la tension artérielle.

Dose oubliée

S'il s'est écoulé **moins** de 6 heures depuis que vous avez oublié de prendre votre dose, prenez-la **dès que possible** puis revenez à votre horaire habituel.

S'il s'est écoulé **plus** de 6 heures depuis que vous avez oublié de la prendre, laissez-la tomber et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Effets secondaires possibles d'ACT ENALAPRIL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'ACT ENALAPRIL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les manifestations suivantes :

- Maux de tête
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Toux sèche
- Maux de gorge
- Écoulement nasal
- Douleur abdominale
- Douleurs musculaires
- Douleurs articulaires
- Difficulté à dormir
- Somnolence
- Nervosité
- Diminution de la quantité d'urine
- Impuissance (incapacité à avoir une érection)
- Infection de la vessie
- Difficulté à avaler
- Trouble de l'alimentation (anorexie)
- Indigestion
- Nausées

- Vomissements
- Ballonnements
- Crampes
- Constipation
- Changement de couleur de la langue
- Bouche sèche
- Ulcères buccaux
- Altération du goût
- Rêves étranges
- Confusion
- Perte de cheveux
- Bouffées vasomotrices
- Sensibilité à la lumière
- Picotement de la peau
- Transpiration excessive
- Perte de l'odorat
- Bourdonnements d'oreilles
- Perte auditive
- Vue brouillée
- Conjonctivite
- Sécheresse des yeux
- Larmolement
- Développement des seins chez l'homme

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Diarrhée	✓		
Déséquilibre électrolytique : Sensation de faiblesse ou de fatigue, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.	✓		
Hypotension (tension artérielle basse) : Étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère, vue brouillée, nausées, vomissements, fatigue (les symptômes peuvent survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout, après une activité physique et/ou en cas de déshydratation due à la chaleur).			✓
Éruptions cutanées / démangeaisons.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques / Œdème de Quincke : Difficulté à avaler ou à respirer, enflure du visage, des mains et des pieds, des organes génitaux, de la langue et de la gorge; respiration sifflante; urticaire ou éruptions cutanées; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : Soif, besoin fréquent d'uriner, faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie.	✓		
Troubles rénaux : Changement dans la fréquence urinaire, nausées, vomissements, enflure des mains et des pieds, fatigue.			✓
Troubles hépatiques : Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans le haut de l'abdomen du côté droit, nausées ou vomissements, urines anormalement foncées, fatigue inhabituelle.		✓	
Perte d'appétit.	✓		
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : Pression ou serrement douloureux ressenti entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de battements cardiaques irréguliers.			✓
AVC (saignement ou caillot sanguin dans le cerveau) : Engourdissement soudain, faiblesse ou picotements touchant le visage, les bras ou les jambes, d'un seul côté du corps en particulier, maux de tête soudains, vue brouillée, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre.			✓
RARE			
Dépression de la moelle osseuse (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : Saignement, contusions, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection.			✓
Neutropénie / agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) : Infections fréquentes, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse / Pemphigus (réactions cutanées graves) : Rougeur, formation de cloques ou peau qui pèle pouvant également toucher les lèvres ou la muqueuse buccale, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, et s'accompagner de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'une enflure des ganglions.			✓

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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.

Conservation

- Garder ACT ENALAPRIN à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Conserver le contenant hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de lumière directe, ainsi que de des sources d'humidité, comme la salle de bain ou la cuisine.
- Protéger de l'humidité.
- Jeter tout comprimé restant six mois après l'ouverture du flacon.
- Garder ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT ENALAPRIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9

Dernière révision : 4 avril 2022