

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE  
MÉDICAMENT, DESTINÉS AU PATIENT À  
L'ATTENTION DES PATIENTS

Pr **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, équivalant à 2 mg, 4 mg, 8 mg ou 16 mg d'énalapril sodique

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4705 rue Dobrin  
Saint-Laurent, Québec, Canada  
H4R 2P7  
[www.sivem.ca](http://www.sivem.ca)

Date d'autorisation initiale :  
Le 31 juillet 2015

Date de révision :  
Le 13 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264077

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées</a>	06/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	06/2022
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>	06/2022

### TABLE DE MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À L'ÉTIQUETTE</b> .....	2
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	4
<b>1 INDICATIONS</b> .....	4
<b>1.1 Enfants</b> .....	4
<b>1.2 Personnes âgées</b> .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	4
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	5
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	5
<b>4.1 Considerations posologiques</b> .....	5
<b>4.2 Dose recommandee et ajustement de la posologie</b> .....	5
<b>4.4 Administration</b> .....	8
<b>4.5 Dose oubliee</b> .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	8
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	9
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	10
<b>7.1 Populations et cas particuliers</b> .....	15
<b>7.1.1 Grossesse</b> .....	15
<b>7.1.2 Allaitement</b> .....	16
<b>7.1.3 Enfants</b> .....	16
<b>7.1.4 Personnes âgées</b> .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	16
<b>8.1 Aperçu des effets indésirables</b> .....	16
<b>8.2 Effets indésirables signales dans les essais cliniques</b> .....	17
<b>8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques</b> .....	19
<b>8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives</b> .....	19
<b>8.5 Effets indésirables signales après la commercialisation du produit</b> .....	20

<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>21</b>
<b>9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses .....</b>	<b>21</b>
<b>9.2 Interactions médicament-médicament.....</b>	<b>22</b>
<b>9.3 Interactions médicament-aliments.....</b>	<b>25</b>
<b>9.4 Interactions médicament-herbes médicinales.....</b>	<b>25</b>
<b>9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....</b>	<b>26</b>
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>26</b>
<b>10.1 Moded'action.....</b>	<b>26</b>
<b>10.2 Pharmacodynamie .....</b>	<b>26</b>
<b>10.3 Pharmacocinetique .....</b>	<b>27</b>
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>28</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>14.1 Plan des essais et demographie des etudes .....</b>	<b>30</b>
<b>14.2 Resultats des etudes .....</b>	<b>31</b>
<b>14.3 Études de biodisponibilité comparatives .....</b>	<b>32</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>35</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>35</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>47</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>48</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ENALAPRIL (enalapril) est indiqué pour :

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

#### **Hypertension**

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

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

#### **Insuffisance cardiaque**

L'enalapril 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, Tenalapril 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 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'enalapril 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'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**

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'acétaminophène 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 m<sup>2</sup>) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#));
- en association avec un inhibiteur de la neprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne pas administrer ENALAPRIL dans les 36 heures suivant le passage au sacubitril/valsartan ou Fabandon de ce traitement dissocié, qui contient un inhibiteur de la neprilysine (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

- Administrer 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 ENALAPRIL devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- L'absorption d'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'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 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'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 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'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](#)). ENALAPRIL n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ni chez les enfants dont la filtration glomérulaire est < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 ENALAPRIL que des patients plus jeunes.

**Ajustement posologique dans l'insuffisance rénale :** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Réactions anaphylactoides 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	Dose initiale
Normale	> 80 mL/min (> 1,33 mL/s)	5 mg
Légerement diminuée	30 à 80 mL/min (≤ 1,33 > 0,50 mL/s)	5 mg
Moderément 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 :** 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 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'hyponatremie :** Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et qui présentent une hyponatremie (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'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 par hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Pour traiter une surdose présumée, 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	Ingredients non medicinaux
Orale	Comprimés* / 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Amidon de maïs, amidon de maïs pregelatinisé, 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 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

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

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

### Composition

Chaque comprimé d'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 pregelatinisé, 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 –	flacons en PEHD de 100 comprimés
Comprimés de 5 mg –	flacons en PEHD de 100 comprimés
Comprimés de 10 mg –	flacons en PEHD de 100 comprimés
Comprimés de 20 mg –	flacons en PEHD de 100 comprimés

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

### **Generalités**

**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'épinephrine 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'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'everolimus] 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 neprilysine 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.

**Reactions 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.

**Reactions 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.

**Reactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérese :** Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérese (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 apherèse.

## Systeme cardiovasculaire

**Hypotension** : On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'enalapril, 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'enalapril 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'enalapril; 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 renine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tel qu'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 m<sup>2</sup>). En conséquence, l'utilisation d'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 ENALAPRIL avec d'autres inhibiteurs du système renine-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 EECa, 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 dissociation, 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 ENALAPRIL, le patient éprouve un symptôme inexplicable (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'ENALAPRIL.

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. 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.

**Reactions nitritoides – Or** : De rares cas de reactions nitritoides (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 EECA en concomitance, y compris l'énalapril (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Considerations perioperatoires**

**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 renine. Si Eon 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 renine-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 renine-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 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 EECA, y compris ENALAPRIL ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'iskirene 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 renine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de EECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\) ou de médicaments contenant de l'iskirene](#)].

Le traitement par 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  $5,7 \text{ mEq/L}$ ) 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'éplérenone, le triamterène 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 triméthoprime). 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'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 PECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement par ENALAPRIL devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de PECA 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 signalées 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 littero* 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 Pexsanguinotransfusion 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 précédents n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs.

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

#### Données chez l'animal

Des études menées chez des lapins ont révélé l'effet toxique de l'enalapril 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 foetal 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 (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 m<sup>2</sup>, 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 Lénalapriline 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 Lénalapriline et de 12 semaines chez ceux ayant reçu le placebo.

**Tableau 3 – Hypertension**

	Énalapriline n = 2	Placebo n = 230
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	3,0	2,6
Troubles orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	U	0,9
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausées	1,4	1,7
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Céphalées	5,2	9,1
Étourdissements	4,3	4,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	1,3	0,9
<b>Peau</b>		
Éruptions cutanées	IA	M

### Insuffisance cardiaque

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients présentant une insuffisance cardiaque traités par Lénalapriline 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 enalapril et sous placebo.

**Tableau 4 — Insuffisance cardiaque**

	Énalapril n = 230	Placebo n = 230
<b>Organisme entier</b>		
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
<b>Système cardiovasculaire</b>	6,7	0,6
Hypotension	1,6	0,3
Hypotension orthostatique	1,5	1,8
Angine de poitrine	1,2	1,8
Infarctus du myocarde		
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,1	1,2
Nausées	1,3	0,6
Vomissements	1,3	0,9
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>	7,9	0,6
Étourdissements	1,8	0,9
Céphalées	1,6	1,2
Vertiges		
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	2,2	0,6
Bronchite	1,3	0,9
Dyspnée	1,3	0,4
Pneumonie	1,0	2,4
<b>Peau</b>		
Éruptions cutanées	1,3	2,4
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection urinaire	1,3	2,4

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

#### **Hypertension**

**Systeme cardiovasculaire** : hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde

**Appareil digestif** : vomissements, dysphagie, douleur abdominale

**Fonction hematologique** : anemie, leucopenie

**Hypersensibilite** : cedeme de Quincke

**Appareil locomoteur** : crampes musculaires

**Systeme nerveux/troubles psychiatriques** : insomnie, nervosite, somnolence, paresthesie

**Appareil respiratoire** :

dyspnee **Peau** : prurit,

hyperhidrose **Sens** : alteration

du goût

**Appareil genito-urinaire** : insuffisance renale, proteinurie, oligurie, impuissance

#### **Insuffisance cardiaque**

**Systeme cardiovasculaire** : palpitations

**Appareil locomoteur** : crampes musculaires

**Systeme nerveux/troubles psychiatriques** : insomnie

**Peau** : prurit

**Sens** : alteration du goût

**Appareil genito-urinaire** : insuffisance renale, impuissance

### **8.4 Resultats anormaux des épreuves de laboratoire : donnees hematologiques, donnees biochimiques et autres donnees quantitatives**

**Hyperkaliemie** : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction renale](#))

**Creatinine, azote ureique du sang** : On a noté une augmentation des taux d'azote ureique sanguin et de creatinine serique chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension renovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d'hypertension essentielle traitee par l'enalapril seul.

Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et recevant egalement des diuretiques ou des derives digitaliques ou les deux medicaments, on a constate, dans environ 9,7 % des cas, une augmentation des taux d'azote ureique sanguin et de creatinine serique, generalement reversible à l'interruption du traitement par l'enalapril ou du traitement concomitant.

**Hemoglobine et hematocrite** : On a observe frequemment une diminution de Themoglobine et de l'hematocrite (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, traitees par l'enalapril, 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 faites 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**

Reactions anaphylactoides (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**

Ileus, 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.

## **Metabolisme**

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.

## **Systeme 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 genito-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, érythème, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, 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**

### **9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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

## 9.2 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 — Interactions médicament-médicament potntielles ou etablies

[Nom propre / commun]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Agents qui ont un effet sur l'activite du système nerveux sympathique</b>		Les médicaments qui bloquent les récepteurs beta-adrenergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur à celui de l'enalapril.	Les substances qui agissent sur l'activite du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplegiques et les adrenolytiques) peuvent être administrees, mais avec precaution.
<b>Agents qui provoquent la liberation de renine</b>		L'effet antihypertensif de d'ATC ENALAPRIL est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la liberation de renine (p. ex. les <i>Angiotensin</i> )	
<b>Agents qui augmentent le taux de potassium serique</b>		Comme l'enalapril diminue la production d'aldosterone, il peut s'ensuivre une elevation du taux de potassium serique.	Les diuretiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'eplerenone, le triamterene et l'amiloride, les supplements potassiques ou encore les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium serique (p. ex. les produits qui contiennent du trimethoprim) ne devraient être administres qu'en cas d'hypokaliemie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium serique, particulierement chez les patients souffrant

			d'insuffisance renale, 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 <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<b>Double inhibition du système renine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirene</b>		Hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance renale et d'hyperkaliémie	La double inhibition du système renine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirene est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance renale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<b>Or</b>		De rares cas de réactions nitritoides (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 Tenalapril.	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> .

<p><b>Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques</b></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’enalapril.</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 Tenalapril (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>).</p>
<p><b>Sels de lithium</b></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><b>Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères)</b></p>		<p>Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la protéine mTOR (p. ex. le temsirolimus, le sirolimus, Teverolimus) peuvent présenter un risque accru d’œdème de Quincke.</p>	<p>La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>).</p>
<p><b>Inhibiteurs de la neprilysine</b></p>		<p>Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la neprilysine (p. ex. le sacubitril) peuvent présenter un risque accru d’œdème de Quincke.</p>	<p>Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>.</p>
<p><b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2</b></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>

		hypovolemie, 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'Enalapril. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.
<b>Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase - 4 (DPP-4) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)</b>	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 <a href="#">7- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

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

### 9.3 Interactions médicament-aliments

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

### 9.4 Interactions médicament-herbes médicinales

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

## 9.5 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 Moded'action

L'enalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisée 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'enalapril, un médicament précurseur, est hydrolysé en enalaprilate, 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 renine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de renine) 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 Tenalapril et un diurétique thiazidique, les modifications des taux de potassium sérique sont minimes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, Tenalapril 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 Tenalapril abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système renine-angiotensine-aldostérone, Tenalapril réduit également la tension artérielle chez les patients atteints d'une hypertension à renine basse.

### 10.2 Pharmacodynamie

L'administration de Tenalapril 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 Tenalapril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique d'enalapril, l'effet antihypertensif peut être noté en une heure, et la réduction maximale de la tension artérielle s'observe entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> 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 peripheriques et d'une augmentation du debit cardiaque, avec peu ou pas de modification de la frequence cardiaque. A la suite de l'administration de l'enalapril, on a observe une augmentation du flux sanguin renal; le taux de filtration glomerulaire est generalement demeure inchange.

Lorsque l'enalapril est administre avec des diuretiques de type thiazidique, l'effet antihypertensif qui en resulte equivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque medicament.

Administre à des patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'enalapril reduit la precharge et la postcharge du coeur, ce qui a pour resultat d'augmenter le debit cardiaque, mais sans provoquer de tachycardie reflexe.

Administre à des hypertendus qui presentent des taux lipidiques normaux, l'enalapril n'a exerce aucun effet sur les fractions lipidiques plasmatiques.

Des etudes menées chez des chiens indiquent que l'enalapril franchit difficilement la barriere hemato-encephalique, en admettant qu'il la traverse vraiment; l'enalaprilate ne penetre pas dans le cerveau.

### 10.3 Pharmacocinetique

**Tableau 6 — Resume des paramètres pharmacocinetiques de l'enalaprilate chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 10 mg d'enalapril par voie orale**

	C <sub>max</sub> ng/mL	t <sub>1/2</sub> (h)*	ASC <sub>0-∞</sub> ng*h/mL
Dose unique moyenne	32,3	11	423

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

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

**Metabolisme :** Apres son absorption, l'enalapril est rapidement et largement hydrolyse en enalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lui-même peu absorbe. Le pic de concentration serique de l'enalaprilate apparait 3 à 4 heures après l'administration orale de l'enalapril. À l'exception de sa conversion en enalaprilate, l'enalapril ne subit aucun autre metabolisme significatif.

**Élimination :** L'enalapril est excreté essentiellement par le rein. Environ 94 % de la dose administree est récupérée dans l'urine et dans les feces sous forme d'enalaprilate ou

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

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

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

### Populations et cas particuliers

- **Enfants** : L'effet antihypertensif de Tenalapril 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 Tenalapril et de l'enalaprilate 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'enalaprilate 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'enalaprilate après l'administration de doses multiples d'enalapril est prolongée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'enalaprilate 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 : Flacon de 100 comprimés – Une fois le flacon ouvert, jeter tous les comprimés qui n'auront pas été utilisés dans les six mois.**

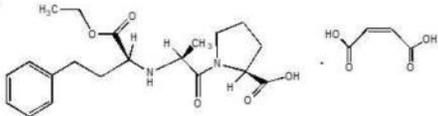
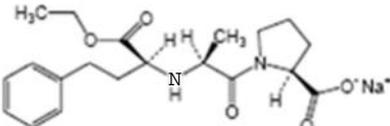
## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Denomination commune :	Maleate d'énalapril	Énalapril sodique
Nom chimique :	L-Proline, 1-[JV-[1-ethoxycarbonyl]-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, (Z)-2-butenedioate (1:1)	L-Proline, 1-[JV-[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, sodique (1:1)
Formule moléculaire :	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> NaO <sub>5</sub>
Poids moléculaire :	492,53 g/mol	398,43 g/mol
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques	Le maleate 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 pKa <sup>1</sup> et le pKa <sup>2</sup> de la molécule de base sont respectivement de 3,0 et de 5,4.	

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan des essais et demographie des etudes

**Tableau 7 — Resume des donnees demographiques des patients de l'essai clinique SOLVD – Volet traitement**

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

**Tableau 8 — Resume des donnees demographiques sur des patients de l'essai clinique SOLVD – Volet prevention**

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et duree	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
SOLVD – volet prevention	Multicentrique, à double insu, avec repartition au hasard et controlee 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 — Resume des donnees demographiques des patients dans les cliniques**

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et duree	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
CONSENSUS	Multicentrique, à double insu, avec repartition au hasard et controlee par placebo	5 mg, deux fois par jour, avec augmentation jusqu'à un maximum de 20 mg, deux fois par jour	253  Placebo : 126  Énalapril : 127	70 ans  (36-91)	Hommes : 179  Femmes : 74

## 14.2 Resultats des etudes

**Tableau 10 — Resultats de l'étude SOLVD – Volet traitement**

<b>Critere de jugement primaire</b>	<b>Valeur associee et signification statistique pour l'enalapril n (%)</b>	<b>Valeur associee et signification statistique pour le placebo n (%)</b>	<b>P</b>
Mortalite globale	451 (35,1 %)	510 (39,7 %)	0,008

Dans une etude multicentrique menee à double insu et controlee par placebo (etude 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 presentant une fraction d'ejection  $\leq 35\%$ , ont reu au hasard soit un placebo, soit l'enalapril comme medicament d'appoint à un traitement traditionnel. Les criteres d'exclusion comprenaient les affections suivantes : angor stable grave, obstruction au niveau de la voie d'ejection ou obstruction valvulaire importante sur le plan hemodynamique, insuffisance renale, maladie vasculaire cerebrale (par exemple, troubles importants de l'artere carotide), pneumopathie avancee, tumeurs malignes, myocardite evolutive et pericardite constrictive. La prise d'enalapril a ete associee à une reduction de 11 % de la mortalite toutes causes confondues (correspondant à une reduction de 16 % du risque de mortalite toutes causes confondues) et à une reduction 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 reduction du taux de mortalite a ete constatee dans les deces attribuables à revolution de l'insuffisance cardiaque. On n'a observe aucune difference significative dans le nombre de deces attribues aux arhythmies sans aggravation de l'insuffisance cardiaque.

**Tableau 11 — Resultats de l'étude SOLVD – Volet prevention**

<b>Critere de jugement</b>	<b>Énalapril n (%)</b>	<b>Placebo n (%)</b>	<b>P</b>
Mortalite globale	306 (14,5 %)	332 (15,7 %)	0,211

Un deuxieme essai multicentrique, effectue selon le protocole de l'etude SOLVD, visait à e v a l u e r des patients asymptomatiques ou presentant de très legers symptomes. Les patients du volet prevention de l'etude SOLVD qui presentaient une fraction d'ejection du ventricule gauche  $\leq 35\%$  et qui n'avaient aucun antecedent d'insuffisance cardiaque symptomatique, ont reu au hasard soit un placebo (n = 2 117), soit de l'enalapril (n = 2 111) et ont fait l'objet d'un suivi pendant une periode pouvant aller jusqu'à 5 ans. La majorite des patients du volet prevention de l'etude SOLVD avaient des antecedents de cardiopathie ischemique. Quatre-vingts pour cent (80 %) des patients presentaient des antecedents d'infarctus du myocarde, 34 % souffraient d'angine de poitrine et 37 % avaient des antecedents d'hypertension. Aucun effet sur la mortalite, significatif sur le plan statistique, n'a ete observe dans cette population. Chez les patients traitees à l'enalapril, on a constate une reduction de 32 % du nombre de premieres hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et de 32 % du nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le pourcentage de patients chez qui sont apparus des symptomes d'insuffisance cardiaque manifeste a ete plus faible (32 %) dans le groupe traite avec l'enalapril que dans le groupe qui avait reu 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**

<b>Énalapril</b>			<b>Placebo</b>	<i>P</i>
	<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>	
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 entraîne 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 —ENALAPRIL (Sivem Pharmaceuticals ULC) 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 — Resume des donnees comparatives de l'etude I portant sur la biodisponibilite**

Énalapril (2 x 2,5 mg) Moyenne geometrique Moyenne arithmetique (% CV)				
Parametre	Produit teste <sup>1</sup>	Produit de reference <sup>2</sup>	Rapport des moyennes geometriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>x</sub> (ng*h/mL)	40,64 42,65 (33,1)	38,80 40,88 (35,2)	104,8	98,7 – 111,2
ASC <sub>i</sub> (ng*h/mL)	41,23 43,23 (32,7)	39,44 41,51 (34,8)	104,5	98,4 – 111,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26,08 27,80 (36,2)	25,06 26,76 (36,6)	104,1	95,5 – 113,4
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> Oil	0,75 (0,33 – 1,50)	0,83 (0,50 – 2,03)	Sans objet	Sans objet
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	1,02 (38,9)	1,23 (92,3)	Sans objet	Sans objet

<sup>1</sup> Comprimés ENALAPRIL (enalapril sous forme de maleate d'enalapril) de 2,5 mg (Sivem Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés VASOTEC® (enalapril sous forme de maleate d'enalapril) de 2,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.)

<sup>3</sup> Exprime sous forme de mediane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprime sous forme de moyenne arithmetique (% CV) uniquement.

Étude II : Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés d'énalapril de 20 mg —ENALAPRIL (Sivem Pharmaceuticals ULC) 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 (1x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques	IC <sub>90</sub> %
ASCT (ng·h/mL)	179,79 190,04 (30,7)	183,78 193,96 (33,9)	97,8	91,7 – 104,4
ASCi (ng·h/mL)	181,63 191,88 (30,5)	185,96 196,44 (34,3)	97,7	91,6 – 104,2
C <sub>max</sub> (ng/nL)	117,30 122,95 (30,2)	120,79 128,33 (35,9)	97,1	87,9 – 107,2
t <sub>m</sub> <sup>ax</sup> 00	0,92 (0,50 – 2,00)	0,83 (0,67 – 1,75)	Sans objet	Sans objet
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> 00	1,34 (27,6)	1,50 (40,1)	Sans objet	Sans objet

<sup>1</sup> Comprimés ENALAPRIL (enalapril sous forme de maleate d'énalapril) de 20 mg (Sivem Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés VASOTEC® (enalapril sous forme de maleate d'énalapril) de 20 mg (Merck Frosst Canada & Co.)

<sup>3</sup> Exprime sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprime 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	Especelignee	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Resultats
Effet du maleate d'enalapril sur les concentrations seriques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats males Sprague-Dawley	12 animaux d'experience 6 temoins	orale	10 mg/kg/jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de EECA de 79 % en 7 jours et de 140 % en 14 jours.
	Beagles males	3 chiens	orale	0 mg/kg (base libre) durant 7 ou 14 jours	Augmentation de EECA de 30 % en 7 jours et de 48 % en 14 jours.
		3 chiens	orale	30 mg/kg/jour durant 3 jours	Augmentation de EECA de 1,5 fois
Inhibition <i>in vivo</i> de EECA chez des rats et des chiens anesthesies et non anesthesies	Rats males Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	i.v. orale	3, 10, 30 meg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE <sub>50</sub> est de 14,0 meg/kg i.v. et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Beagles ou chiens batards (males et femelles)	6 chiens par dose	i.v.	30, 130, 430, 1 430 meg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à Eangiotensine.
					La DE <sub>50</sub> est de 6,4 meg/kg pour Eenalaprilate et de 278 meg/kg pour le maleate d'enalapril.

Effet de l'enalaprilate sur la reaction de vasodilatation à la bradykinine du membre arriere du chien et sur la reaction de vasoconstriction aux angiotensines	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	i.v.	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de EECA : (enalaprilate) DE <sub>50</sub> = 4,8 pg/kg (4,4 à 5,2 mcg/kg) i.v.
--	---------------------------------------	----------	------	------------------	---

**Tableau 16 — Effets sur la tension arterielle**

Étude	Especelignee	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Resultats
Activite antihypertensive sur des rats carencés en sodium	Rats males Sprague-Dawley	6 rats par groupe et au moins 8 groupes de traitement	orale	Énalapril : 1 à 10 mg/kg	L'enalapril a entraine 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 renale (technique de Grollman)	Rats males Sprague-Dawley	6 à 8 rats dans la plupart des groupes de traitement	orale	Énalapril : 3,0 mg/kg	L'enalapril a entraine une diminution moyenne de la pression systolique d'environ 20 mm Hg et une legere 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 renale, des chiens atteints d'hypertension renale et des chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague-Dawley; chiens batards 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 periode de diminution de la pression sanguine n'a pas correspondu à la periode d'inhibition maximale de l'effet vasopresseur de l'angiotensine I.

**Tableau 17 — Autres effets**

Étude	Especelignee	Nombre d'animaux par	Voie d'administration	Dose	Resultats
Effets sur l'insuffisance renale aigue chez des chiens	Chiens batards	4 par groupe	orale	1,0 mg/kg, 2 fois par jour durant 3 jours	Aucune aggravation de l'insuffisance renale
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	Minimum de 16	orale	5 mg/kg	Aucune trace de radioactivite dans la moelle epiniere et le cerveau des hamsters males et femelles.

**Toxicologie generate****Toxicite aigue****Tableau 18 — Valeurs de DLsn**

Voie d'administration	Especelignee	Sexe	MSDRL <sup>3</sup>	VMH/RL <sup>b</sup>
Orale	Souris	Male	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	Rat	Male	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	Souris	Male	—	900 mg/kg
		Femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	Male	—	950 mg/kg
		Femelle	—	850 mg/kg
Sous-cutanee	Souris	Male	—	1150 mg/kg
		Femelle	—	1500 mg/kg
	Rat	Male	—	1750 mg/kg
		Femelle	—	1400 mg/kg

<sup>a</sup> Laboratoires de recherche de Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvanie, É.-U.

<sup>b</sup> Nippon Merck-Banyu Co., Menuma, Japon

**Tableau 19 — Toxicité subaigue et toxicité chronique**

Espece	Duree de l'étude	Nombre d'animau x par groupe	Voie d'adminis t ration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	orale	0, 10, 30, 90	<b>À toutes les doses</b> Legere diminution du gain ponderal. <b>À 30 et à 90 mg/kg/jour</b> Élevation de l'azote ureique sanguin liee à la dose chez les rats males.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	<b>À toutes les doses</b> Legere diminution du gain ponderal et du sodium serique, legere elevation du potassium serique. Legere augmentation du poids des reins et diminution du poids du coeur. <b>À 30 et à 90 mg/kg/jour</b> Augmentation de l'azote ureique sanguin en fonction de la dose administree.
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	<b>Sacrifice après 6 mois d'étude</b> Augmentation significative du poids des reins chez les rats males ayant regu 90 mg/kg/jour par rapport aux animaux temoins ( $p \leq 0,05$ ). <b>Après un an d'étude</b> Diminution du gain ponderal (7 % à 19 %) liee à la dose. Élevation des taux d'azote ureique sanguin liee à la dose chez les males qui avaient regu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL, respectivement). Taux eleves d'azote ureique

					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	<b>Sans solution salée complémentaire</b> Gain pondéral inférieur (8 % à 19 %); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à 62,8 mg/100 mL). <b>Avec une solution salée complémentaire</b> 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)	<b>À 30 mg</b> Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux. <b>À des doses élevées</b> 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><b>À toutes les doses</b> Legere diminution du sodium serique.</p> <p><b>À 30 mg</b> 2/6 : morts Élevation de l'azote ureique sanguin et du glucose serique; degenerescence des tubules rénaux.</p> <p><b>À 90 mg</b> 5/6 : morts Augmentation de l'azote ureique sanguin, du glucose serique, de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines et du potassium Diminution des chlorures seriques; degenerescence des tubules rénaux; augmentation des graisses hepatocellulaires; nécrose hepatocellulaire.</p>
Beagle	1 an	5 M + 5 F	orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le medicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 60 avec ou sans solution salee complementaire	<p><b>Chiens traites n'ayant pas reçu la solution salee</b></p> <p>3/6 : morts</p> <p>4/6 : augmentation des taux d'azote ureique sanguin</p> <p>3/6 : diminution des chlorures seriques, elevation de l'ASAT, de FALAT et du potassium</p> <p>1/6 : augmentation des phosphatases alcalines</p> <p>1/6 : lesions hepatocellulaires (chez le animal mort)</p> <p>5/6 : lesions renales (3 nécroses moderes des tubules rénaux et 2 legeres)</p>

					<p><b>Chiens traités ayant reçu la solution salée</b>  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><b>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</b>  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><b>Chiens traités ayant reçu la solution salée</b>  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 : degeneration legere des tubules rénaux 4/6 : atrophie legere ou moderee du thymus 3/6 : lesions hepatiques
--	--	--	--	--	---

**Tableau 20 — Études sur la tératogénèse**

Espece	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Duree de l'administration	Resultats
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 20 <sup>e</sup> jour de lactation	<p><b>À toutes les doses</b></p> <p>– diminution du gain ponderal de la mère du 15<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour – retard de croissance lie à la dose de la generation FI durant la lactation</p> <p><b>À 90 mg/kg/jour</b></p> <p>– le poids moyen, par portée, des ratons d'un jour etait significativement inferieur à celui des animaux temoins</p>
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + solution salee 200 + solution salee	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Diminution du gain ponderal de la mère chez les rats recevant 100 et 200 mg/kg/jour sans apport complementaire de solution salee. Aucun effet defavorable 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 salee	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	<p><b>Rats traites n'ayant pas reçu de solution salee</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– diminution significative du gain ponderal moyen de la mère, à toutes les doses</li> <li><b>À 1 200 mg/kg/jour</b></li> <li>– diminution legere mais significative du poids foetal</li> <li>– augmentation du nombre de foetus présentant une modification squelettique au niveau de la 14<sup>e</sup> côte</li> <li>– diminution du nombre de foetus présentant une ossification des vertebres caudales</li> </ul> <p><b>Rats traites ayant reçu une solution salee</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aucun signe de toxicite chez la mère ou chez le foetus</li> </ul>
Lapin (albinos de Nouvelle-Zelande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salee)	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	<p><b>À 3 et à 10 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– aucun effet secondaire attribuable au traitement sur la reproduction ni d'effet tératogène</li> <li><b>À 30 mg/kg/jour</b></li> <li>– 4 morts</li> <li>– diminution de l'ingestion de nourriture et d'eau</li> <li>– augmentation significative du nombre moyen de resorptions fcetales par portée</li> <li>– 2 avortements</li> <li>– aucun effet tératogène n'a été observe</li> </ul>

**Tableau 21 — Études sur la reproduction et le développement postnatal**

Espece	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Duree de l'administration	Resultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	<p>Males : 70 jours avant raccouplement</p> <p>jusqu'à la fin de la periode d'accouplement</p> <p>Femelles : 15 jours avant l'accouplement et durant toute la gestation</p>	<p>On n'a observe aucun effet sur la reproduction à quelque dose que ce soit.</p> <p><b>Males ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</b></p> <p>– après 6 semaines de traitement, chez les males F0, âgés de 14 semaines environ, augmentation de la formation de bouchons de sperme et de lacerations genitales</p> <p>– à la fin du traitement, reduction significative du gain ponderal chez les males F0</p> <p>– après le sevrage, legere diminution du gain ponderal moyennee au traitement chez les males F1 ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</p> <p><b>Femelles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</b></p> <p>– diminution du gain ponderal durant la gestation</p> <p><b>Ratons</b></p> <p>Diminution du poids corporel des ratons F1, à 90 mg/kg/jour la premiere journee du post-partum, suivie d'un retard dans le developpement postnatal.</p> <p>Augmentation de la mortalite chez les ratons F1, à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.</p>

### Mutagenicite

On n'a observe aucun effet mutagène attribuable à l'enalapril au cours d'une serie de tests comprenant l'épreuve d'Ames, une épreuve de mutagenicite microbienne avec ou sans activation metabolique, l'épreuve sur la reparation de l'ADN (Rec-Assay), le test d'echange des chromatides sceurs effectue 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'enalapril a entraîné des modifications de la structure des chromosomes à 10 et à 20 mg/mL, mais non à 5 mg/mL.

### **Carcinogénécité**

Aucun effet cancérogène n'a été mis en évidence après l'administration d'enalapril 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'enalapril 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 cancérogène n'a pu être observé.

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVIDE 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**

Pr **ENALAPRIL**  
Comprimés d'enalapril

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **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**

- **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 ENALAPRIL, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **le plus tôt possible**.

**À quoi ENALAPRIL sert-il?**

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 ENALAPRIL agit-il?**

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'ENALAPRIL?**

Ingredient médicinal : Maleate d'enalapril sous forme de sel sodique.

Ingédients non médicinaux : amidon de maïs pregelifié, amidon de maïs, bicarbonate de sodium, lactose monohydrate, 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

**ENALAPRIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

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 ENALAPRIL si :**

- Vous êtes allergique à l'énalapril ou à tout autre ingrédient contenu dans 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'alisirène pour abaisser votre tension artérielle.
- Vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne prenez pas ENALAPRIL au moins 36 heures avant ou après la prise du sacubitril/valsartan, un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine.

**Avant de prendre 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'aphérese 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'everolimus ou le sirolimus. La prise d'inhibiteurs de l'ECA, comme 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 médicinal 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 médicinal qui se termine en « **SARTAN** »;
- prenez un médicament contenant de l'aliskirene;
- 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 :
  - o 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'éplérenone, le triamterène 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);
  - o souffrez de diabète ou de troubles rénaux.

#### Autres mises en garde pertinentes

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

- **Reaction allergique / Œdème de Quincke** : Certains patients ont signalé avoir eu une réaction allergique (œdème de Quincke) pendant la prise d'ENALAPRIL. Cet effet, qui peut se produire à tout moment pendant le traitement par 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 ENALAPRIL et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Vous pourriez ressentir étourdissements ou avoir une impression de tête légère :
  - o en particulier au cours des premiers jours suivant le début du traitement par ENALAPRIL ou lorsque la dose augmente;
  - o 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 ENALAPRIL et consultez votre professionnel de la santé. Avant d'effectuer toute tâche nécessitant une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez à ENALAPRIL.
- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, comme ENALAPRIL, peuvent causer les effets suivants :
  - o **Neutropénie / agranulocytose** (diminution du nombre de globules blancs);
  - o **Depression 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) : ENALAPRIL peut causer une hypoglycémie chez les personnes suivantes :
  - o patients diabétiques qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline;
  - o 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 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'ENALAPRIL. Cette toux disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre ENALAPRIL ou lorsque la dose est réduite. Si vous présentez ce symptôme, informez-en votre professionnel de la santé.

**Allaitement** : ENALAPRIL se retrouve dans le lait maternel et pourrait être nocif pour un bébé nourri au sein. ENALAPRIL **n'est pas** recommandé durant l'allaitement. Si vous prévoyez allaiter pendant que vous prenez

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 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 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, eplerenone, triamterène 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 triméthoprime)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, tels :
  - inhibiteurs de la DDP-4 tels qu'aliglipatine, 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, everolimus, 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 neprilysine (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 foies);
  - 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 ENALAPRIL.**
- **Prenez 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'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**

Si 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.

Si 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'ENALAPRIL**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'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
- Conjonctivite
- 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

<b>Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre</b>			
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	
<b>FRÉQUENT</b>			
Diarrhée	V		
<b>Déséquilibre électrolytique</b> : Sensation de faiblesse ou de fatigue, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.	V		
<b>Hypotension</b> (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).			V
Éruptions cutanées / démangeaisons.		Y	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Reactions allergiques / Œdème de Quincke</b> : 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.			Y
<b>Hypoglycémie</b> (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.	Y		
<b>Troubles rénaux</b> : Changement dans la fréquence urinaire, nausées, vomissements, enflure des mains et des pieds, fatigue.			Y
<b>Troubles hépatiques</b> : 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.		Y	
Perte d'appétit.	Y		

<b>Effets secondaires graves : Frequence et mesures à prendre</b>			
Symptome/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	
<b>Infarctus du myocarde</b> (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.			y
<b>AVC</b> (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.			y
<b>RARE</b>			
<b>Depression de la moelle osseuse</b> (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.			y
<b>Neutropénie / agranulocytose</b> (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes pseudo-grippaux.		y	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse / Pemphigus</b> (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.			y

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.

#### **Declaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

#### **Entreposage**

- Garder ENALAPRIL 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 en savoir davantage au sujet d'ENALAPRIL, vous pouvez :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrée rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant [www.sivem.ca](http://www.sivem.ca) ou en téléphonant le 1-855-788-3153.

Le présent dépliant a été rédigé par  
Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4705 rue Dobrin  
Saint-Laurent, Québec, Canada  
H4R 2P7

Dernière révision : Le 13 juin 2022