

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>PRO-ENALAPRIL – 2.5, <sup>Pr</sup>PRO-ENALAPRIL – 5, <sup>Pr</sup>PRO-ENALAPRIL – 10, <sup>Pr</sup>PRO-ENALAPRIL – 20

Comprimés de maléate d'énalapril

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

USP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

PRO DOC LTÉE.  
2925 Boulevard Industriel  
Laval, Québec  
H7L 3W9

Date d'approbation initiale :  
13 juin 2008

Date de révision :  
09 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : **277145**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	2023-08
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>	2023-08

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement .....	15
7.1.3 Enfants .....	15
7.1.4 Personnes âgées .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	16

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	20
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie .....	26
10.3	Pharmacocinétique .....	27
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>29</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>29</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	29
14.2	Résultats de l'étude .....	30
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	32
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>34</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>34</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>45</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>46</b>

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

### **1 INDICATIONS**

PRO-ENALAPRIL (énalapril) est indiqué pour :

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

#### **Hypertension**

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

L'administration de PRO-ENALAPRIL exige que l'on tienne compte des risques d'angioœdème (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **Insuffisance cardiaque**

PRO-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, PRO-ENALAPRIL 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 études sur la survie). Le traitement avec PRO-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  $\leq 35\%$ ), PRO-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 examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PRO-ENALAPRIL dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience indiquent que l'utilisation du 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

PRO-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 POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- chez les patients qui ont des antécédents d'angioedème relié à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- chez les patients qui ont des antécédents d'angioedème héréditaire ou idiopathique;
- en association avec un médicament contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez ceux présentant 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 néprilysine (p. ex., le sacubitril). Ne pas administrer PRO-ENALAPRIL dans les 36 heures suivant le passage au sacubitril/valsartan ou l'abandon de ce traitement d'association, qui contient un inhibiteur de la néprilysine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**PRO-ENALAPRIL pour administration orale seulement**

### 4.1 Considérations posologiques

- L'absorption de PRO-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 PRO-ENALAPRIL.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

**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 PRO-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 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 de PRO-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 avec PRO-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 de PRO-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 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](#)). PRO-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 avec PRO-ENALAPRIL que des patients plus jeunes.

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

Chez les patients hypertendus, la posologie devrait être réduite selon le tableau suivant :

### **Tableau 1 – Modification posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale**

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

<sup>x</sup> 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 :** PRO-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 avec PRO-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 avec PRO-ENALAPRIL, 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](#)).

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.

La modification posologique peut être effectuée sur une période de deux à quatre 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.

**Modification posologique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale, ou d'hyponatrémie :** Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et qui présentent une hyponatrémie (taux de sodium sérique inférieur à 130 mEq/L) ou un taux de créatinine sérique supérieur à 1,6 mg/dL, on devrait amorcer le traitement avec une dose de 2,5 mg par jour, sous étroite surveillance médicale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

La dose peut être augmentée à 2,5 mg, 2 fois par jour, puis à 5 mg, 2 fois par jour et davantage, au besoin, à intervalles de 4 jours ou plus si, au moment de la modification, 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 de prendre une dose de PRO-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 rapportés à ce jour sont une hypotension marquée se manifestant environ six heures après l'ingestion des comprimés à la suite du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, et un état de stupeur. Des taux sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois plus élevés que ceux que l'on observe généralement après l'administration de doses thérapeutiques ont été rapportés après l'ingestion de 300 mg et de 440 mg d'énalapril, respectivement.

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentrations / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés* à 2,5 mg, 5 mg, à 10 mg et à 20 mg	Lactose, oxyde de fer jaune (20 mg), oxyde de fer rouge (10 mg et 20 mg) et stéarate de zinc.

\* Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRO-ENALAPRIL.

Les comprimés PRO-ENALAPRIL à 2,5 mg sont blancs, ovales et plats, et leur contour est biseauté; ils portent d'un côté les inscriptions « EN » et « 2.5 » séparées d'une rainure, et sur l'autre l'inscription « APO ». Offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 x 10).

Les comprimés PRO-ENALAPRIL à 5 mg sont blancs, biconvexes et en forme de triangle arrondi; ils portent d'un côté une rainure, et sur l'autre l'inscription « APO » au-dessus de l'inscription « EN5 ». Offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 x 10).

Les comprimés PRO-ENALAPRIL à 10 mg sont rose rougeâtre, biconvexes et en forme de triangle arrondi; ils portent d'un côté une rainure, et sur l'autre l'inscription « APO » au-dessus de l'inscription « EN10 ». Offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 x 10).

Les comprimés PRO-ENALAPRIL à 20 mg sont couleur pêche, biconvexes et en forme de triangle arrondi; ils portent d'un côté une rainure, et sur l'autre l'inscription « APO » au-dessus de l'inscription « EN20 ». Offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés (10 x 10).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

### Généralités

**Angioœdème :** On a rapporté de rares cas d'angioœdème 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'angioœdème peut survenir en tout temps au cours du traitement et menacer la vie.

Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un angioœdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies

respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer rapidement un traitement approprié pouvant inclure de l'épinéphrine par voie sous-cutanée (0,3 mL à 0,5 mL en solution de 1:1 000) ou avoir recours à des mesures visant à dégager les voies respiratoires, si le cas l'exige.

Dès la survenue de l'angioœdème, on doit interrompre rapidement l'administration de PRO-ANALAPRIL 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 angioœdème, l'administration d'autres doses du médicament est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

La fréquence de l'angioœdème au cours d'un traitement avec 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'angioœdème sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'angioœdème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères, « mammalian target of rapamycin » en anglais) [p. ex., le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus] peuvent présenter un risque accru d'angioœdème. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP-4] (tel que l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine) peuvent présenter un risque accru d'angioœdème (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance.

**Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité :** Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex., polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures,

angioœdème, difficulté respiratoire et hypotension sévère.

Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

**Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation :** On a rapporté 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 par inadvertance.

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

## Cardiovasculaire

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

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

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

### **Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)**

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tels que PRO-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 de PRO-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 PRO-ENALAPRIL, avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

### **Oreille/nez/gorge**

**Toux :** On a rapporté 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.

### **Endocrinien/métabolisme**

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

### **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.

### **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 avec de 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 avec PRO-ENALAPRIL, le patient éprouve un symptôme inexplicable (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)), 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 de PRO-ENALAPRIL.

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

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

### **Considérations péri-opératoires**

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

### **Rénal**

**Insuffisance rénale** : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables,

l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

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

Le traitement avec PRO-ENALAPRIL devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

**Hyperkaliémie** : Au cours d'études cliniques portant sur l'énalapril, on a observé des taux élevés de potassium sérique (supérieurs à 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez 0,28 % des patients hypertendus. Les facteurs susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel qui contiennent du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprim). Les suppléments potassiques, les diurétiques d'épargne potassique, les succédanés du sel qui contiennent du potassium ou les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, voire mortelles. Si l'administration concomitante de ces produits et de PRO-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 particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

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

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

probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

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

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée de ces procédés n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs.

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

#### Données chez l'animal

Des études menées chez des lapins ont révélé l'effet toxique de l'énalapril pour le fœtus et pour la mère chez quelques-uns des animaux, à des doses de 1 mg/kg/jour ou plus. Cet effet toxique a pu être évité par l'apport complémentaire d'une solution salée à des doses de 3 et de 10 mg/kg/jour, mais non à des doses de 30 mg/kg/jour (50 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). L'énalapril ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin.

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

#### **7.1.2 Allaitement**

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

#### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 16 ans)** : L'innocuité et l'effet antihypertensif 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 Pharmacocinétique](#)).

PRO-ENALAPRIL n'est pas recommandé chez les nouveau-nés ni chez les enfants dont le débit de filtration glomérulaire est  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , 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 effets indésirables les plus sévères ont été les suivants : angioœdème (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 observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### **Hypertension**

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

**Tableau 3 – Hypertension**

	<b>maléate d'énalapril n = 2314</b>	<b>Placebo n = 230</b>
<b>Troubles généraux</b>		
Fatigue	3,0	2,6
Troubles orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	1,1	0,9
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausées	1,4	1,7
<b>Troubles du système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Céphalées	5,2	9,1
Étourdissements	4,3	4,3
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux	1,3	0,9
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruptions cutanées	1,4	0,4

**Insuffisance cardiaque**

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients présentant une insuffisance cardiaque traités avec maléate d'énalapril sont présentés ci-dessous. La fréquence de ces effets indésirables représente à la fois les taux observés dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées (durée maximale du traitement d'environ un an). Chez les patients ayant reçu le placebo, la fréquence des effets indésirables a été obtenue à partir des données provenant des études cliniques contrôlées (durée maximale du traitement de 12 semaines). La proportion de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe IV de la NYHA [New York Heart Association]) était respectivement de 29 % et de 43 %, dans les groupes maléate d'énalapril et placebo.

**Tableau 4 – Insuffisance cardiaque**

	<b>maléate d'énalapril n = 2314</b>	<b>Placebo n = 230</b>
<b>Troubles généraux</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>Troubles cardiaques</b>		
Hypotension	6,7	0,6
Hypotension orthostatique	1,6	0,3
Angine de poitrine	1,5	1,8
Infarctus du myocarde	1,2	1,8

	<b>maléate d'énalapril n = 2314</b>	<b>Placebo n = 230</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	2,1	1,2
Nausées	1,3	0,6
Vomissements	1,3	0,9
<b>Troubles du système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Étourdissements	7,9	0,6
Céphalées	1,8	0,9
Vertiges	1,6	1,2
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux	2,2	0,6
Bronchite	1,3	0,9
Dyspnée	1,3	0,4
Pneumonie	1,0	2,4
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruptions cutanées	1,3	2,4
<b>Troubles des voies génito-urinaires</b>		
Infection urinaire	1,3	2,4

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

#### Hypertension

**Cardiovasculaire** : hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde

**Gastro-intestinal** : vomissements, dysphagie, douleur abdominale

**Hématologique** : anémie, leucopénie

**Hypersensibilité** : angioœdème

**Musculosquelettique** : crampes musculaires

**Système nerveux/psychiatrique** : insomnie, nervosité, somnolence, paresthésie

**Respiratoire** : dyspnée

**Peau** : prurit, hyperhidrose **Sens** : altération du goût

**Génito-urinaire** : insuffisance rénale, protéinurie, oligurie, impuissance

#### Insuffisance cardiaque

**Cardiovasculaire** : palpitations

**Musculosquelettique** : crampes musculaires

**Système nerveux/psychiatrique** : insomnie

**Peau** : prurit

**Sens** : altération du goût

**Génito-urinaire** : insuffisance rénale, impuissance

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

**Hyperkaliémie** : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

**Créatinine, azote uréique sanguin (AUS)** : On a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d'hypertension essentielle traitée avec maléate d'énalapril seul.

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

**Hémoglobine et hématoците** : On a observé fréquemment une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,34 g/100 mL et 1,0 vol/100 mL, respectivement) chez des patients hypertendus ou atteints d'insuffisance cardiaque, traités avec maléate d'énalapril, mais ces baisses étaient rarement significatives sur le plan clinique. Dans des études cliniques, moins de 0,1 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause d'une anémie.

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

#### **Résultats anormaux observés dans les études 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.

#### **Résultats anormaux observés après la mise sur le marché**

Analyses de laboratoire : hyponatrémie.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

### **Organisme entier**

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

### **Système cardiovasculaire**

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

### **Système endocrinien**

Syndrome d'antidiurèse inappropriée.

### **Appareil digestif**

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

### **Fonction hématologique**

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

### **Métabolisme**

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

### **Appareil musculosquelettique**

Crampes musculaires.

### **Système nerveux/troubles psychiatriques**

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

### **Appareil respiratoire**

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

## Peau

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

## Sens

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

## Appareil génito-urinaire

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

On a rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre l'ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/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'angioedème intestinal ont été rapportés très rarement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents modifiant l'activité sympathique		Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui de l'énalapril.	Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec prudence.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Agents causant la libération de rénine</b>		L'effet antihypertensif de l'énalapril est renforcé par les agents antihypertensifs causant la libération de rénine (p. ex., diurétiques).	
<b>Agents augmentant le potassium sérique</b>		Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, une augmentation du potassium sérique peut survenir.	Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou encore les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., les produits qui renferment du triméthoprim) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car ils peuvent provoquer une augmentation importante des valeurs sériques de potassium. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium devraient être également utilisés avec circonspection ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<b>IECA, ARA ou médicaments contenant de l'aliskirène entraînant une double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)</b>		Hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	La double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) au moyen d'IECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			rénale et, de façon générale, n'est 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>		Des réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportées, quoique rarement, chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril.	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> .
<b>Traitements diurétiques – Hypotension</b>		Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement à l'énalapril.	Le risque d'effets hypotensifs associé à l'énalapril peut être réduit en cessant la prise de diurétiques ou en augmentant l'apport en sel avant l'instauration du traitement à l'énalapril (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
<b>Sels de lithium</b>		Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit	Il importe de surveiller étroitement les taux de lithium sérique lorsque des sels de lithium doivent être administrés.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		réduite.	
<b>Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères)</b>		Les patients qui prennent un traitement concomitant par un inhibiteur de la protéine mTOR (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'angioœdème.	La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<b>Inhibiteurs de la néprilysine</b>		Les patients qui prennent un traitement concomitant par un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., sacubitril) peuvent présenter un risque accru d'angioœdème.	Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> et <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> .
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2)</b>		Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex., patients âgés ou hypovolémiques, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-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 aussi été rapportés.	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, peut diminuer l'effet antihypertensif de l'énalapril. Il convient donc d'user de prudence lors de l'administration concomitante de tels médicaments dans cette population de patients.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (p. ex., alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	É	Les patients qui prennent un traitement concomitant par un inhibiteur de la DPP-4 peuvent présenter un risque accru d'angioedème.	La prudence s'impose lorsqu'un inhibiteur de la DPP-4 est administré en association avec un IECA (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

PRO-ENALAPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. L'ECA est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. Après son absorption, l'énalapril, un médicament précurseur, est hydrolysé en énalaprilate, un métabolite actif qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités avec l'énalapril et un diurétique thiazidique, les modifications des taux de potassium sérique sont minimales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

L'administration 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 avec l'énalapril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril, l'effet antihypertensif peut être noté en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle s'observe entre la 4<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 périphériques et d'une augmentation du débit cardiaque, avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. À la suite de l'administration de l'énalapril, on a observé une augmentation du flux sanguin rénal; le débit de filtration glomérulaire est généralement demeuré inchangé.

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

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

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

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

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'énalaprilate chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 10 mg d'énalapril par voie orale**

	C <sub>max</sub> ng/mL	t <sub>½</sub> (h)*	ASC <sub>0-∞</sub> ng•h/mL
<b>Dose unique moyenne</b>	32,3	11	423

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

#### Absorption

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

#### Métabolisme

Après son absorption, l'énalapril est rapidement et largement hydrolysé en énalaprilate, un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine lui-même peu absorbé. Le pic de concentration sérique de l'énalaprilate apparaît 3 à 4 heures après l'administration orale d'énalapril. À l'exception de sa conversion en énalaprilate, l'énalapril ne subit aucun autre métabolisme significatif.

#### Élimination

L'énalapril est éliminé essentiellement par le rein. Environ 94 % de la dose administrée est récupérée dans l'urine et dans les fèces sous forme d'énalaprilate ou d'énalapril. Les principaux composants retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose administrée, et l'énalapril sous forme intacte.

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

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

## Populations et états pathologiques particuliers

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

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Garder les flacons hermétiquement clos, à l'abri de l'humidité.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

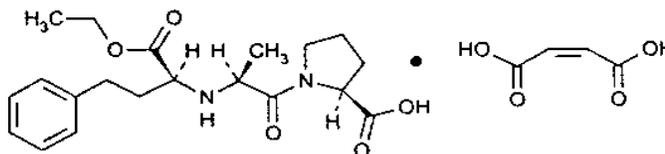
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : maléate d'énalapril

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

Formule Moléculaire et  
masse moléculaire :  $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$  492,53 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique SOLVD – volet traitement

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
SOLVD – volet traitement	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	2,5 ou 5 mg, deux fois par jour  Dose augmentée jusqu'à 10 mg, deux fois par jour pendant une période	2 569  Placebo : 1 284  Énalapril : 1	60,2 ans  (20 et 80)	Hommes : 2 065  Femmes : 504

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
		pouvant atteindre 55 mois	285		

**Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans l'essai clinique SOLVD – volet prévention**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
SOLVD – volet prévention	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	2,5 mg, deux fois par jour, dose augmentée graduellement jusqu'à 10 mg, deux fois par jour  Période de suivi d'une durée minimale de 46 mois et d'une durée maximale de 62 mois	4 228  Placebo : 2 117  Énalapril : 2 111	58,7 ans  (20 to 80)	Hommes : 3 752  Femmes : 476

**Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
CONSENSUS	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	5 mg, deux fois par jour, dose augmentée 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 Résultats de l'étude

**Tableau 10 – Résultats de l'étude SOLVD – volet traitement**

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril n (%)	Valeur associée et signification statistique pour le placebo n (%)	Valeur p
Mortalité générale	451 (35,1 %)	510 (39,7 %)	0,008

Dans une étude multicentrique menée à double insu et contrôlée par placebo (étude SOLVD), 2 569 patients atteints d'insuffisance cardiaque symptomatique, appartenant pour la plupart aux classes II et III de la classification de la New York Heart Association et présentant une fraction

d'éjection  $\leq 35\%$ , ont reçu au hasard soit un placebo, soit de l'énalapril comme médicament d'appoint à un traitement traditionnel. Les critères d'exclusion comprenaient les affections suivantes : angor stable grave, obstruction au niveau de la voie d'éjection ou obstruction valvulaire importante sur le plan hémodynamique, insuffisance rénale, maladie vasculaire cérébrale (p. ex., troubles importants de l'artère carotide), pneumopathie avancée, tumeurs malignes, myocardite évolutive et péricardite constrictive. La prise d'énalapril a été associée à une réduction de 11 % de la mortalité toutes causes (correspondant à une réduction de 16 % du risque de mortalité toutes causes) et à une réduction de 30 % du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (correspondant à une baisse de 36 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque). La plus grande réduction du taux de mortalité a été constatée dans les décès attribuables à l'évolution de l'insuffisance cardiaque. On n'a observé aucune différence significative dans le nombre de décès attribués aux arythmies sans aggravation de l'insuffisance cardiaque.

**Tableau 11 – Résultats de l'étude SOLVD – volet prévention**

Paramètre(s) primaire(s)	Enalapril n (%)	Placebo n(%)	Valeur p
Mortalité générale	306 (14,5 %)	332 (15,7 %)	0,211

Une deuxième étude multicentrique, effectuée selon le protocole de l'étude SOLVD, visait à évaluer des patients asymptomatiques ou présentant de très légers symptômes. Les patients du volet prévention de l'étude SOLVD qui présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche  $\leq 35\%$  et qui n'avaient aucun antécédent d'insuffisance cardiaque symptomatique, ont reçu au hasard soit un placebo (n = 2 117), soit de l'énalapril (n = 2 111) et ont fait l'objet d'un suivi pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans. La majorité des patients du volet prévention de l'étude SOLVD avaient des antécédents de cardiopathie ischémique. Quarante-huit pour cent (80 %) des patients présentaient des antécédents d'infarctus du myocarde, 34 % souffraient d'angine de poitrine et 37 % avaient des antécédents d'hypertension. Aucun effet sur la mortalité, significatif sur le plan statistique, n'a été observé dans cette population. Chez les patients traités à l'énalapril, on a constaté une réduction de 32 % du nombre de premières hospitalisations pour insuffisance cardiaque, et de 32 % du nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Le pourcentage de patients chez qui sont apparus des symptômes d'insuffisance cardiaque manifeste a été plus faible (32 %) dans le groupe traité avec l'énalapril que dans le groupe qui avait reçu un placebo.

Le nombre des hospitalisations pour troubles cardiovasculaires a également diminué. Une réduction non significative des hospitalisations toutes causes 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.

Le volet prévention de l'étude SOLVD n'avait pas non plus été conçu dans le but de démontrer si l'énalapril pouvait modifier l'évolution de la maladie cardiaque sous-jacente.

**Tableau 12 – Résultats de l'étude CONSENSUS**

Paramètre(s) primaire(s)		Enalapril n (%)	Placebo n(%)	Valeur p
Mortalité générale	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, voir RÉFÉRENCES, n° 22), 253 patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (classe IV de la classification de la New York Heart Association) ont été répartis au hasard en deux groupes et ont reçu soit un placebo, soit de l'énalapril en même temps qu'un traitement traditionnel. L'administration d'énalapril a entraîné une atténuation des symptômes et une réduction de la mortalité due à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. On n'a observé aucune différence quant à la fréquence des morts subites d'origine cardiaque.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, orale, à double insu, à trois périodes, à six séquences, à dose unique et croisée, comparant les comprimés PRO-ENALAPRIL 20 mg (Pro Doc Ltée.) aux comprimés VASOTEC® 20 mg (Frosst, division de Merck Frosst Canada Inc.) a été menée chez des sujets en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 25 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

## RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Énalaprilate libre (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	564,31 613,88 (39)	557,41 601,74 (39)	102,4	91,0-115,3
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	652,56 699,75 (35)	656,55 694,50 (34)	100,3	90,2-111,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	85,55 90,70 (35)	82,71 88,95 (40)	104,1	91,0-119,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,50 (2,50-4,50)	3,50 (2,00-4,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	3,91 (34)	4,17 (31)		

<sup>1</sup> PRO-ENALAPRIL (maléate d'énalapril) en comprimés, 20 mg (Pro Doc Ltée.)

<sup>2</sup> VASOTEC® (maléate d'énalapril) en comprimés, 20 mg (Frosst, division of Merck Frosst Canada Inc.)

<sup>3</sup> Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.

<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude comparative de biodisponibilité randomisée, orale, à double insu, à trois périodes, à six séquences, à dose unique et croisée, comparant les comprimés PRO-ENALAPRIL 5 mg (4 x 5 mg; Pro Doc Ltée.) aux comprimés VASOTEC® 20 mg (1 x 20 mg; Frosst, division de Merck Frosst Canada Inc.) a été menée chez des sujets en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité provenant de 25 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

Énalaprilate libre (20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	574,56 612,05 (35)	557,41 601,74 (39)	103,1	91,6-116,0
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	662,22 697,31 (32)	656,55 694,50 (34)	100,9	90,8-112,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	84,31 92,50 (40)	82,71 88,95 (40)	101,9	89,1-116,6
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,00 (2,00-5,00)	3,50 (2,00-4,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	4,25 (42)	4,17 (31)		

<sup>1</sup> PRO-ENALAPRIL (maléate d'énalapril) en comprimés, 5 mg (Pro Doc Ltée.)

<sup>2</sup> VASOTEC® (maléate d'énalapril) en comprimés, 20 mg (Frosst, division de Merck Frosst Canada Inc.)

<sup>3</sup> Valeurs exprimées sous forme de médiane (intervalle) seulement.

<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Tableau 13 – Mode d'action**

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague- Dawley	12 animaux d'expé- rien- ce 6 témoins	orale	10 mg/kg/ jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 79 % en 7 jours et de 140 % en 14 jours.
	Beagles mâles	3 chiens	orale	10 mg/kg durant 7 ou 14 jours (selon le cas)	Augmentation de l'ECA de 30 % en 7 jours et de 48 % en 14 jours.

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
		3 chiens	orale	30 mg/kg/ jour durant 3 jours	Augmentation de l'ECA de 1,5 fois.
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des rats et des chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats males Sprague- Dawley (Blue Spruce)	6 rats	I.V. orale	3, 10, 30mcg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE <sub>50</sub> est de 14,0 mcg/kg I.V. et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	I.V.	30, 130, 430, 1 430 mcg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine.
					La DE <sub>50</sub> est de 6,4 mcg/kg pour l'énalaprilate et de 278 mcg/kg pour le maléate d'énalapril.
Effet de l'énalaprilate sur la réaction de vasodilatation à la bradykinine du membre arrière du chien et sur la réaction de vasoconstriction aux angiotensines	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	I.V.	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE <sub>50</sub> = 4,8 mcg/kg (4,4 à 5,2 mcg/kg) I.V.

**Tableau 14 – Effets sur la tension artérielle**

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

**Tableau 15 – Autres effets**

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

**TOXICOLOGIE GENERALE :**

**Toxicité aiguë**

**Tableau 16 – Valeurs de la DL<sub>50</sub>**

Voie d'administration	Espèce	Sexe	MSDRL <sup>a</sup>	NMB/RL <sup>b</sup>
Orale	Souris	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	Rat	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	Souris	mâle	—	900 mg/kg
		femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	mâle	—	950 mg/kg
		femelle	—	850 mg/kg
Sous-cutanée	Souris	mâle	—	1 150 mg/kg
		femelle	—	1 500 mg/kg
	Rat	mâle	—	1 750 mg/kg
		femelle	—	1 400 mg/kg

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

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

Signes de toxicité : ptosis, diminution de l'activité, bradypnée et perte de la capacité de se redresser, ataxie, dyspnée et convulsions cloniques.

**Tableau 17 – Toxicité subaiguë et toxicité chronique**

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>À toutes les doses</b> Légère diminution du gain pondéral.</p> <p><b>À 30 et à 90 mg/kg/jour</b> Élévation de l'azote uréique sanguin liée à la dose chez les rats mâles.</p>
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>À toutes les doses</b> Légère diminution du gain pondéral et du sodium sérique, légère élévation du potassium sérique. Légère augmentation du poids des reins et diminution du poids du cœur.</p> <p><b>À 30 et à 90 mg/kg/jour</b> Augmentation de l'azote uréique sanguin en fonction de la dose administrée.</p>
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>Sacrifice après 6 mois d'étude</b> Augmentation significative du poids des reins chez les rats mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour par rapport aux animaux témoins (<math>p \leq 0,05</math>).</p> <p><b>Après un an d'étude</b> Diminution du gain pondéral (7 % à 19 %) liée à la dose. Élévation des taux d'azote uréique sanguin liée à la dose chez les mâles qui avaient reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL respectivement). Taux élevés d'azote uréique sanguin chez trois rats femelles qui avaient reçu de fortes doses. Élévation du taux de potassium sérique (0,1 à 0,8 mEq/L) chez les rats mâles à la dose maximale. Augmentation significative du</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					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	<p><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).</p> <p><b>Avec une solution salée complémentaire</b> Gain pondéral et taux d'azote uréique sanguin similaires à ceux des animaux témoins.</p>
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)	<p><b>À 30 mg</b> Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p><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.</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p><b>À toutes les doses</b> Légère diminution du sodium sérique.</p> <p><b>À 30 mg</b> <b>2/6</b> : morts Élévation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p><b>À 90 mg</b> 5/6 : morts Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose sérique, de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines et du potassium. Diminution des chlorures sériques; dégénérescence des tubules rénaux; augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.</p>
Beagle	1 an	5 M + 5 F	orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 60 avec ou sans solution salée complémentaire	<p><b>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</b> 3/6 : morts 4/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin 3/6 : diminution des chlorures sériques, élévation de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium 1/6 : augmentation des phosphatases alcalines</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					<p>1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1er animal mort)  5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères)</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, modérée ou 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</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					potassium 2/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux 4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux 4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus 3/6 : lésions hépatiques

**Tableau 18 – Études sur la tératogénèse**

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

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
				<p><b>À 1 200 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution légère mais significative du poids fœtal</li> <li>- augmentation du nombre de fœtus présentant une modification squelettique au niveau de la 14<sup>e</sup> côte</li> <li>- diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales</li> </ul> <p><b>Rats traités ayant reçu une solution salée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun signe de toxicité chez la mère ou chez le fœtus</li> </ul>
Lapin (albinos de Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salée)	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> </ul> <p><b>À 30 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 morts</li> <li>- diminution de l'ingestion de nourriture et d'eau</li> <li>- augmentation significative du nombre moyen de résorptions fœtales par portée</li> <li>- 2 avortements</li> <li>- aucun effet tératogène n'a été observé</li> </ul>

**Tableau 19 – Études sur la reproduction et le développement postnatal**

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	Mâles : 70 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la période d'accouplement. Femelles : 15 jours avant l'accouplement et durant toute la gestation.	<p>On n'a observé aucun effet sur la reproduction à quelque dose que ce soit.</p> <p><b>Mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– après 6 semaines de traitement, chez les mâles F0, âgés de 14 semaines environ, augmentation de la formation de bouchons de sperme et de lacérations génitales</li> <li>– à la fin du traitement, réduction significative du gain pondéral chez les mâles F0</li> <li>– après le sevrage, légère diminution du gain pondéral moyen liée au traitement chez les mâles F1 ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</li> </ul> <p><b>Femelles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– diminution du gain pondéral durant la gestation</li> </ul> <p><b>Ratons</b></p> <p>Diminution du poids corporel des ratons F1, à 90 mg/kg/jour la première journée du post-partum, suivie d'un retard dans le développement postnatal. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1, à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.</p>

**Mutagénicité :**

On n'a observé aucun effet mutagène attribuable à l'énalapril au cours d'une série de tests comprenant l'épreuve d'Ames, une épreuve de mutagénicité microbienne avec ou sans

activation métabolique, l'épreuve sur la réparation de l'ADN (Rec-Assay), le test d'échange des chromatides sœurs effectué sur des cultures de cellules de hamster chinois (jusqu'à 20 mg/mL) et le test du micronucléus chez des souris.

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

**Cancérogénicité :**

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

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

**17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. VASOTEC® comprimés de maléate d'énalapril, 2,5 5, 10, and 20 mg, numéro de contrôle 247519, Monographie de produit, Organon Canada Inc. JUN 21, 2021

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

**Pr**PRO-ENALAPRIL – 2.5, **Pr**PRO-ENALAPRIL – 5, **Pr**PRO-ENALAPRIL – 10, **Pr**PRO-ENALAPRIL – 20

#### Comprimés de maléate d'énalapril

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRO-ENALAPRIL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRO-ENALAPRIL**.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

#### Pour quoi **PRO-ENALAPRIL** est-il utilisé?

**PRO-ENALAPRIL** est utilisé dans le traitement :

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

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

#### Comment **PRO-ENALAPRIL** agit-il?

**PRO-ENALAPRIL** fait partie de la classe 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 » qui produit les effets suivants lorsqu'elle entre dans la circulation sanguine :

- les vaisseaux sanguins se contractent, de sorte que le sang a moins d'espace pour circuler
- elle déclenche également la sécrétion d'une hormone qui entraîne la rétention d'eau par l'organisme

La présence d'une plus grande quantité de liquide dans le corps, dans un espace restreint, entraîne une augmentation de la tension artérielle. Les inhibiteurs de l'ECA aident à abaisser la tension artérielle en :

- réduisant la quantité d'angiotensine II dans l'organisme. Cela exerce un effet relaxant sur vos vaisseaux sanguins et permet de les élargir, ce qui facilite la circulation du sang;
- diminuant 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.

Le traitement avec ce médicament ne guérit pas l'hypertension ni l'insuffisance cardiaque, mais il aide à les maîtriser.

### **Quels sont les ingrédients dans PRO-ENALAPRIL?**

Ingrédients médicinaux : Maléate d'énalapril

Ingrédients non médicinaux : lactose et stéarate de zinc.

Les comprimés contiennent également les ingrédients suivants :

Comprimés à 10 mg : oxyde de fer rouge

Comprimés à 20 mg : oxyde de fer jaune et rouge

### **PRO-ENALAPRIL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 2,5 mg (blanc), 5 mg (blanc), 10 mg (rose rougeâtre) et 20 mg (pêche).

### **Ne prenez pas PRO-ENALAPRIL si :**

- Vous êtes allergique à l'énalapril ou à l'un des autres composants de PRO-ENALAPRIL.
- Vous avez déjà présenté une réaction allergique (angioedème) :
  - 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** ».
  - et vous avez reçu un diagnostic d'angioedème héréditaire. Il s'agit d'une affection qui accroît le risque de présenter une réaction allergique attribuable à des facteurs génétiques.
  - dont la cause est inconnue. Cette réaction est appelée angioedème idiopathique.

Les signes d'une réaction allergique comprennent :

- un gonflement 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

Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que cela vous est déjà arrivé.

- Vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskirène pour abaisser votre tension artérielle et vous souffrez de diabète ou de maladie du

rein.

- Vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril). Ne prenez pas PRO-ENALAPRIL au moins 36 heures avant ou après la prise du sacubitril/valsartan, un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-ENALAPRIL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- Vous avez déjà subi une intervention chirurgicale des voies respiratoires (par exemple, au nez, à la gorge, à la trachée ou aux poumons).
- Vous avez des antécédents de réactions allergiques (angioœdème). Sachez que les patients noirs ont un risque accru de présenter ce type de réactions pendant le traitement par les inhibiteurs de l'ECA.
- Vous êtes sous hémodialyse.
- Vous avez récemment reçu ou vous planifiez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Vous suivez un traitement d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), un traitement qui retire le cholestérol de votre circulation sanguine.
- Vous avez récemment présenté une diarrhée grave ou des vomissements excessifs.
- Vous êtes atteint d'une maladie cardiaque ou vasculaire.
- Vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Vous êtes atteint d'une maladie du foie.
- Votre tension artérielle est basse.
- Vous planifiez 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.
- Vous prenez un médicament contre le cancer ou anti-rejet comme le temsirolimus, l'évérolimus ou le sirolimus. La prise d'inhibiteurs de l'ECA comme PRO-ENALAPRIL avec ces médicaments peut augmenter le risque de réaction allergique (angioœdème).
- Vous prenez un médicament renfermant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril).
- Vous prenez un médicament de la classe des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Vous pouvez reconnaître ces médicaments par le nom de leur ingrédient médicinal se terminant par « **-GLIPTINE** ».
- Vous prenez d'autres médicaments pour abaisser la tension artérielle.
- Vous suivez un régime à faible teneur en sodium.
- Vous prenez un médicament de la classe des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Vous pouvez reconnaître ces médicaments par le nom de leur ingrédient médicinal se terminant par « **-SARTAN** ».
- Vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).

- Vous êtes susceptible de présenter une élévation du taux de potassium dans le sang. Cela peut avoir de graves conséquences et peut vous arriver si :
  - vous prenez :
    - un succédané de sel qui contient du potassium
    - des suppléments de potassium
    - un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de « médicament qui élimine l'eau », notamment la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, qui aide l'organisme à retenir le potassium)
    - d'autres médicaments qui peuvent causer une élévation du potassium dans le sang (par exemple, produits renfermant du triméthoprime)
  - vous êtes diabétique ou êtes atteint de troubles rénaux.

**Autres mises en garde à connaître :**

**PRO-ENALAPRIL peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :**

- **Réaction allergique / angioœdème** : Certains patients ont signalé avoir présenté des réactions allergiques (angioœdème) pendant qu'ils prenaient PRO-ENALAPRIL. Cela peut se produire à tout moment pendant le traitement avec PRO-ENALAPRIL et menacer la vie. Dans de très rares cas, elles ont entraîné la mort. Si vous présentez une réaction allergique, **cessez** de prendre PRO-ENALAPRIL et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Vous pourriez avoir des étourdissements ou une sensation de tête légère :
  - surtout dans les premiers jours suivant le début de la prise de PRO-ENALAPRIL ou lorsque la dose est augmentée.
  - lorsque vous faites de l'activité physique ou qu'il fait chaud.

Vous devriez vous allonger si cela se produit. Si vous vous évanouissez, **cessez** de prendre PRO-ENALAPRIL et consultez votre professionnel de la santé. Avant d'effectuer toute tâche nécessitant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à PRO-ENALAPRIL.

- **Troubles sanguins** : Les inhibiteurs de l'ECA, comme PRO-ENALAPRIL, peuvent causer les effets suivants :
  - **Neutropénie / agranulocytose** (diminution du nombre de globules blancs)
  - **Aplasie médullaire** (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse)
- **Hypoglycémie** (baisse du taux de sucre dans le sang) : PRO-ENALAPRIL peut causer une hypoglycémie chez les personnes suivantes :
  - patients diabétiques qui prennent des antidiabétiques oraux ou de l'insuline
  - patients atteints de troubles rénaux

Vous devez surveiller attentivement toute baisse de votre taux de glucose sanguin, surtout pendant le premier mois de traitement avec PRO-ENALAPRIL.

Pour un complément d'information à ce sujet, voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Toux :** Vous pourriez présenter une toux sèche et persistante pendant que vous prenez PRO-ENALAPRIL. Elle disparaît habituellement lorsque vous cessez de prendre PRO-ENALAPRIL ou lorsque la dose est réduite. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ce symptôme.

**Allaitement :** PRO-ENALAPRIL passe dans le lait maternel et pourrait être nocif pour le bébé nourri au sein. PRO-ENALAPRIL **n'est pas** recommandé durant l'allaitement. Parlez à votre professionnel de la santé des façons de nourrir votre bébé si vous prévoyez allaiter pendant que vous prenez PRO-ENALAPRIL.

**Surveillance et analyses de laboratoire :** Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant que vous commenciez à prendre PRO-ENALAPRIL et pendant le traitement. Ces analyses vérifieront :

- le taux de globules blancs dans votre organisme
- le bon fonctionnement du foie ou des reins
- le taux de potassium dans le sang

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PRO-ENALAPRIL :**

- Médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les suivants :
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
  - diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »)
  - produits contenant de l'aliskirène
  - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)
  - bêta-bloquants
- Médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans le sang, y compris les suivants :
  - médicaments d'épargne potassique (notamment la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride)
  - suppléments de potassium
  - succédanés de sel qui contiennent du potassium
  - autres médicaments qui peuvent augmenter le taux de potassium sérique (par exemple, médicaments contenant du triméthoprime)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris les suivants :
  - inhibiteurs de la DPP-4, notamment l'aligliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine

- insuline
- autres antidiabétiques oraux
- Injections d'or (aurothiomalate de sodium) utilisées pour traiter l'arthrite
- Lithium (médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire)
- Temsirolimus, évérolimus, sirolimus, utilisés pour traiter certains cancers ou pour prévenir le rejet des greffes d'organe
- Médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib, utilisés pour le traitement de la douleur et de l'enflure
- Certains médicaments qu'il est possible d'acheter sans ordonnance peuvent entraîner une élévation de la tension artérielle, y compris ceux utilisés :
  - pour diminuer l'appétit
  - pour maîtriser l'asthme
  - pour soulager les symptômes du rhume et la toux
  - pour maîtriser les allergies (comme le rhume des foins)
  - pour maîtriser la sinusite

#### **Comment prendre PRO-ENALAPRIL :**

- Respectez le calendrier des rendez-vous établi par 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 pour vérifier l'efficacité du médicament.
- Si votre professionnel de la santé vous a donné des directives précises, comme de réduire votre apport en sel ou de perdre du poids, vous devez les suivre.
- Avalez les comprimés **entiers**. **Vous devez éviter de fractionner ou de casser les comprimés PRO-ENALAPRIL.**
- Prenez PRO-ENALAPRIL :
  - en suivant rigoureusement les directives de votre professionnel de la santé
  - avec ou sans aliments
  - environ 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 ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-ENALAPRIL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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

### **Dose oubliée**

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

Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PRO-ENALAPRIL?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRO-ENALAPRIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- Maux de tête
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Toux sèche
- Maux de gorge
- Écoulement nasal
- Douleur abdominale
- Douleurs musculaires
- Douleurs aux articulations
- 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 alimentaire (anorexie)
- Indigestion
- Nausées
- Vomissements
- Ballonnements
- Crampes
- Constipation
- Changement de couleur de la langue
- Bouche sèche
- Ulcères buccaux
- Altération du goût
- Rêves anormaux
- Confusion
- Perte de cheveux

- Peau rougeâtre
- Sensibilité à la lumière
- Fourmillements sur la peau
- Transpiration excessive
- Perte de l'odorat
- Bourdonnements d'oreilles
- Perte auditive
- Vision trouble
- Conjonctivite
- Sécheresse des yeux
- Larmoiments
- Développement des seins chez l'homme

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Diarrhée	✓		
<b>Déséquilibre électrolytique</b> : sensation de faiblesse ou de fatigue, douleurs musculaires ou crampes, battements de cœur irréguliers	✓		
<b>Hypotension</b> (tension artérielle basse) : étourdissements, perte de conscience, tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peut se produire lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout, après l'activité physique ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante à cause de la chaleur)			✓
Éruption cutanée / démangeaisons		✓	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réactions allergiques / angioedème</b> : difficulté à respirer ou à avaler, 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			✓
<b>Hypoglycémie</b> (baisse du taux de sucre dans le sang) : soif, besoin d'uriner plus souvent, faim, nausées et étourdissements, battements de cœur rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, transpiration, baisse d'énergie	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Troubles des reins</b> : changement de la fréquence urinaire, nausées, vomissements, enflure des mains et des pieds, fatigue			✓
<b>Troubles du foie</b> : jaunissement de la peau et de la partie blanche des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans le haut de l'abdomen du côté droit, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue anormale		✓	
Perte d'appétit	✓		
<b>Infarctus du myocarde</b> (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux ressenti entre les omoplates, à la poitrine, à la mâchoire, au bras gauche ou dans le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et battements de cœur irréguliers possibles			✓
<b>AVC</b> (saignement ou caillot sanguin au cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements au visage, aux bras ou aux jambes, d'un côté du corps en particulier, maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte d'équilibre			✓
<b>RARE</b>			
<b>Aplasie médullaire</b> (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : saignement, ecchymoses, frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection			✓
<b>Neutropénie / agranulocytose</b> (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes s'apparentant à ceux de la grippe		✓	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / nécrolyse épidermique toxique (NET) / pemphigus</b> (réactions			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
cutanées sévères) : 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			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, 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 :

- Conservez les comprimés à la température de 15 °C à 30 °C, dans un flacon hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, et en évitant les endroits humides comme la salle de bain ou la cuisine.
- Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Pour en savoir davantage au sujet de PRO-ENALAPRIL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), Ou en communiquant avec Pro Doc Ltée : (<http://www.prodoc.qc.ca>), 1-800-361-8559, [medinfo@prodoc.qc.ca](mailto:medinfo@prodoc.qc.ca).

Le présent dépliant a été rédigé par Pro Doc Ltée, Laval, Quebec, H7L 3W9.

Dernière révision : 09 août 2023