

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrÉNALAPRILAT POUR INJECTION, USP

Solution pour injection, 1,25 mg/mL

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de révision :
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 171566

Table des matières

I^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	29
III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

PrÉNALAPRILAT POUR INJECTION, USP

I^{re} PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour injection, 1,25 mg/mL	Alcool benzylique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L'emploi d'Énalaprilat pour injection, USP est indiqué pour :

- Le traitement de l'hypertension lorsqu'une thérapie orale ne s'avère pas pratique.

Énalaprilat pour injection, USP a fait l'objet d'études comportant seulement un autre agent antihypertenseur, le furosémide, qui a exhibé approximativement des effets additifs sur la tension artérielle.

En raison d'une expérience inadéquate avec Énalaprilat pour injection, USP pour le traitement de l'hypertension accélérée ou maligne, l'utilisation de ce médicament est déconseillée dans ces cas (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On devrait administrer ce produit sous la surveillance d'un professionnel de la santé reconnu, expérimenté dans l'administration intraveineuse des antihypertenseurs et dans la prise en charge de patients présentant une hypertension grave ou une insuffisance cardiaque. La prise en charge appropriée du traitement et de ses complications présuppose l'accès à un établissement médical où les services diagnostiques et thérapeutiques requis sont disponibles.

Enfants (< 16 ans) :

L'emploi d'Énalaprilat pour injection, USP n'a pas été étudié chez les enfants. Donc, on ne recommande pas son utilisation en pédiatrie.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation d'Énalaprilat pour Injection, USP est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce produit ou à l'un ou à plusieurs des ingrédients présents dans sa formulation. Pour la liste complète, voir la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie du produit.

- Chez les patients dont les antécédents révèlent un œdème angioneurotique associé à un traitement préalable par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Chez les patients présentant un œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

L'emploi concomitant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – y compris d'Énalaprilat pour injection, USP, avec des médicaments contenant de l'aliskirène – chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) ou présentant une atteinte rénale modérée à grave (débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) est contre-indiqué (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine, Fonction rénale, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde importantes et précautions

Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus en développement, voire même son décès. Le traitement avec Énalaprilat pour injection, USP doit être interrompu sans tarder après le diagnostic de grossesse.

GENERALITÉS

Œdème angioneurotique : On a rapporté de rares cas d'œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez les patients recevant Énalaprilat pour injection, USP. L'œdème angioneurotique peut survenir en tout temps au cours du traitement et peut mettre en danger le pronostic vital.

Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou à un œdème de la langue. Les patients atteints à la langue, à la glotte ou au larynx sont plus susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, plus particulièrement ceux qui ont déjà subi une intervention chirurgicale aux voies respiratoires. Toutefois, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer promptement un traitement approprié pouvant inclure de l'épinéphrine par voie sous-cutanée (0,3 mL à 0,5 mL en solution de 1:1000) ou avoir recours à des mesures visant le dégagement des voies respiratoires, selon le cas.

Dès la survenue de l'œdème angioneurotique, on doit interrompre rapidement l'administration d'Énalaprilat pour injection, USP et surveiller le patient de façon appropriée pour s'assurer que ses symptômes ont complètement disparu avant son départ. Lorsque l'œdème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, une période d'observation prolongée pourrait s'avérer nécessaire, car cette réaction risque de mettre en danger le pronostic vital et il se peut que les traitements à base d'antihistaminiques et de corticostéroïdes ne soient pas adéquats.

Chez les patients ayant présenté un œdème angioneurotique, l'administration ultérieure d'autres doses du médicament est contre-indiquée (Voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On a signalé que l'incidence de l'œdème angioneurotique au cours d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA a été plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA. (Voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité : Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (par exemple, polyacrylonitrile [PAN]), traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème angioneurotique, dyspnée et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou un médicament d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation : On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités par 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 par le retrait temporaire de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'Énalaprilat pour injection, USP, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est plus apte à 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 congestive, 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 à l'hôpital. 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 du 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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Lorsque l'hypotension se manifeste, on doit placer le patient en position couchée et 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 d'autres doses d'énalapril, car le traitement peut être repris sans difficulté aussitôt 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 par des vasodilatateurs, étant donné que chez ces patients, la diminution de la postcharge est moins prononcée.

SYSTÈMES ENDOCRINIEN ET METABOLIQUE

Hypoglycémie : De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou l'insuline. On devrait aviser les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou l'insuline, qui amorcent un traitement à base d'un inhibiteur de l'ECA, de surveiller attentivement l'apparition d'une hypoglycémie, surtout au cours du premier mois du traitement combiné. L'hypoglycémie serait plus susceptible de survenir au cours des premières semaines du traitement combiné ou en présence de dysfonction rénale (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

FONCTION HÉMATOLOGIQUE

Neutropénie/agranulocytose : Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été signalés après l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On doit envisager un suivi périodique de la numération des leucocytes, tout particulièrement chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'une insuffisance rénale.

FONCTIONS HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

Insuffisance hépatique : Aucune étude appropriée n'a été effectuée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre dysfonction hépatique. On doit administrer Énalaprilat pour injection, USP avec beaucoup de prudence aux patients atteints de troubles du foie préexistants. Dans de tels cas, on devrait évaluer les valeurs initiales de la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration du médicament et observer attentivement la réponse au traitement et ses 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 enregistrés chez des patients traités au moyen d'or pour injection

(aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA, y compris Énalaprilat pour injection, USP (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Inhibition double du système rénine-angiotensine

Les preuves attestent que l'administration concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme Énalaprilat pour injection, USP, ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncopes, d'accidents vasculaires cérébraux, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints du diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et / ou d'atteinte rénale modérée à grave (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). Donc, l'emploi d'Énalaprilat pour injection, USP, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène, est contre-indiqué dans cette catégorie de patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**). De plus, l'administration concomitante des inhibiteurs de l'ECA, y compris Énalaprilat pour injection, USP, avec d'autres agents qui obstruent le système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients, car ce type de traitement a déjà été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

FONCTION RENALE

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 congestive, le traitement basé sur des médicaments qui inhibent ce système a été associé à des cas d'oligurie, d'azotémie évolutive et, quoique rarement, d'insuffisance rénale aiguë ou de décès. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut accroître ce risque.

L'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – y compris Énalaprilat pour injection, USP – ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène, est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale modérée à grave (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène)

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes : Administrés aux femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. Le traitement par Énalaprilat pour injection, USP 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 lésions chez le fœtus et le nouveau-né, y compris l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou permanente,

même la mort. Des cas d'oligohydramnios ont également été signalés; ces cas, probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

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

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont déjà été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA pour 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. Toutefois, ces interventions n'ont qu'une expérience restreinte qui n'a pas été associée à des avantages cliniques importants.

Données chez l'animal

Aucune étude sur la reproduction ou la tératogénicité n'a été effectuée avec Énalaprilat pour injection, USP.

Enfants (< 16 ans) : L'emploi d'Énalaprilat pour injection, USP n'a pas été étudié chez les enfants. Donc, on ne recommande pas son utilisation en pédiatrie.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'ÉNALAPRIL EN COMPRIMÉS : APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Lors des études cliniques contrôlées menées auprès de 2 314 patients hypertendus et de 363 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, les effets indésirables les plus graves ont été les suivants : œdème angioneurotique (0,2 %), hypotension (2,3 %) et insuffisance rénale (5 cas).

Chez les patients hypertendus, l'apparition d'une hypotension dans 0,9 % des cas et d'une syncope dans 0,5 % des cas a provoqué l'interruption du traitement chez 0,1 % des patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'apparition d'une hypotension dans 4,4 % des cas et d'une syncope dans 0,8 % des cas a provoqué l'interruption du traitement chez 2,5 % des patients.

Au cours d'études cliniques contrôlées, les effets indésirables les plus fréquents ont été les céphalées (4,8 %), les étourdissements (4,6 %) et la fatigue (2,8 %). Il a fallu interrompre le traitement chez 6,0 % des 2 677 patients.

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES – HYPERTENSION

Puisque les études cliniques sont effectuées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements concernant les effets indésirables d'un médicament, provenant d'études cliniques, servent à déterminer les effets indésirables associés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients hypertendus, traités par l'énalapril en comprimés 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 les comprimés d'énalapril et de 12 semaines chez les patients ayant reçu le placebo.

Tableau 1 – Hypertension

	Comprimés d'énalapril N=2314	Placebo N=230
Organisme entier		
Fatigue	3,0	2,6
Troubles orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	1,1	0,9
Appareil digestif		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausée	1,4	1,7
Système nerveux/psychiatrique		
Céphalées	5,2	9,1
Étourdissements	4,3	4,3
Appareil respiratoire		
Toux	1,3	0,9
Peau		
Éruptions cutanées	1,4	0,4

EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES (< 1 %) - HYPERTENSION

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

Appareil digestif : vomissements, dysphagie, douleurs abdominales

Fonction hématologique : anémie, leucopénie

Hypersensibilité : œdème angioneurotique

Appareil locomoteur : crampes musculaires

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

Appareil respiratoire : dyspnée

Peau : prurit, hyperhidrose

Sens : altération du goût

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

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES – INSUFFISANCE CARDIAQUE

Puisque les études cliniques sont effectuées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors d'études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements concernant les effets indésirables d'un médicament, provenant d'études cliniques, servent à déterminer les effets indésirables associés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients présentant une insuffisance cardiaque, traités par l'énalapril en comprimés, 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 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 de patients traités par l'énalapril en comprimés et par le placebo.

Tableau 2 – Insuffisance cardiaque congestive

	Comprimés d'énalapril N=673	Placebo N=339
Organisme entier		
Troubles orthostatiques	2,2	0,3
Syncope	2,2	0,9
Douleur thoracique	2,1	2,1
Fatigue	1,8	1,8
Douleur abdominale	1,6	2,1
Asthénie	1,6	0,3
Système cardiovasculaire		
Hypotension	6,7	0,6
Hypotension orthostatique	1,6	0,3
Angine de poitrine	1,5	1,8
Infarctus du myocarde	1,2	1,8
Appareil digestif		
Diarrhée	2,1	1,2
Nausée	1,3	0,6
Vomissements	1,3	0,9
Système nerveux/psychiatrique		
Étourdissements	7,9	0,6
Céphalées	1,8	0,9
Vertiges	1,6	1,2
Appareil respiratoire		
Toux	2,2	0,6
Bronchite	1,3	0,9
Dyspnée	1,3	0,4
Pneumonie	1,0	2,4
Peau		
Éruptions cutanées	1,3	2,4
Appareil génito-urinaire		
Infection des voies urinaires	1,3	2,4

EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES (< 1 %) – INSUFFISANCE CARDIAQUE

Système cardiovasculaire : palpitations.

Appareil locomoteur : crampes musculaires

Système nerveux/troubles psychiatriques : insomnie

Peau : prurit

Sens : altération du goût

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale, impuissance

ANOMALIES DANS LES RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES ET CLINIQUES

Hyperkaliémie : (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, FONCTION RÉNALE**)

Créatinine, azote uréique sanguin (BUN) : Une augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique sanguin a été signalée chez environ 20 % des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d'hypertension essentielle ayant reçu les comprimés d'énalapril en monothérapie.

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

Hémoglobine et hémocrite : 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) s'est produite fréquemment chez des patients hypertendus ou atteints d'insuffisance cardiaque congestive, traités par l'énalapril en comprimés, mais ces baisses étaient rarement importantes sur le plan clinique. Lors d'études cliniques, moins de 0,1 % des patients ont dû interrompre leur traitement à cause d'une anémie.

Fonction hépatique : Une élévation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou ces deux constantes, est survenue dans certains cas (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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. Le profil des effets indésirables rapportés chez les enfants a été le même que celui des adultes.

EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION DU PRODUIT

Effets indésirables rapportés au cours d'études non contrôlées ou après la commercialisation du médicament

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

Organisme entier

Réactions anaphylactoïdes (Voir **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**); embolie et infarctus pulmonaires; œdème pulmonaire; angine de poitrine; arythmie y compris tachycardie et bradycardie auriculaires; fibrillation auriculaire; palpitations, phénomène de Raynaud.

Appareil digestif

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

Fonction hématologique

De rares cas de neutropénie, de thrombopénie, d'anémie hémolytique et d'aplasie médullaire ont été signalés.

Métabolisme

De rares cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou l'insuline (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Appareil locomoteur

Crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques

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

Appareil respiratoire

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

Peau

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

Sens

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

Appareil génito-urinaire

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

On a signalé 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 la sédimentation érythrocytaire, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent se produire. Ces symptômes peuvent disparaître avec l'interruption du traitement.

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

Analyses de laboratoire : hyponatrémie

Enalaprilat pour injection

APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Puisque l'énalapril se convertit en énalaprilat, il se peut que les effets indésirables associés aux comprimés d'énalapril surviennent lors de l'utilisation d'Énalaprilat pour injection, USP.

L'incidence de l'hypotension symptomatique est de 3,4 % avec Énalaprilat pour injection, USP. D'autres effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients étaient les céphalées (2,9 %) et la nausée (1,1 %).

Les effets indésirables survenus chez 0,5 à 1,0 % des patients des études cliniques contrôlées comprennent l'infarctus du myocarde, la fatigue, les étourdissements, la fièvre, les éruptions cutanées et la constipation.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Hypotension – Patients suivant un traitement diurétique : Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu de temps, peuvent présenter occasionnellement une baisse importante de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale d'énalaprilat. Les risques d'effets hypotensifs associés à l'énalaprilat peuvent être réduits soit par l'arrêt du traitement diurétique, soit par l'augmentation de l'apport en sel avant le début du traitement par l'énalaprilat (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, on doit placer le patient sous surveillance médicale étroite pendant au moins 60 minutes après l'administration de la dose initiale d'Énalaprilat pour injection, USP (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique : Puisque l'énalaprilat diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique pourrait en résulter. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments potassiques, ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en surveillant fréquemment le taux de potassium sérique, notamment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car ces agents peuvent provoquer une augmentation importante du potassium sérique. Les succédanés de sel qui contiennent du potassium devraient être également utilisés avec prudence.

Agents qui provoquent la libération de rénine : L'effet antihypertensif d'Énalaprilat pour injection, USP est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. : diurétiques).

Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique : Les substances qui agissent sur l'activité sympathique (p. ex. : les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées avec circonspection.

Sels de lithium : Tout comme pour les autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller de près les taux de lithium sérique lorsqu'on administre des sels de lithium.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 : Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale et qui suivent un traitement aux AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale.

Or : De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un

inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalaprilat (Énalaprilat pour injection, USP) (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Inhibition double du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène

L'inhibition double du système rénine-angiotensine par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients diabétiques et / ou présentant une atteinte rénale et n'est généralement pas recommandée chez d'autres patients, car ce type de traitement a déjà été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Inhibition double du système rénine-angiotensine).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Énalaprilat pour injection, USP pour usage intraveineux seulement

CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- Les patients hémodialysés doivent faire l'objet d'une attention particulière.

POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET ADAPTATION DE LA POSOLOGIE

La dose est de 1,25 mg toutes les 6 heures administrées par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 5 minutes. On obtient généralement une réponse clinique dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose. Cela peut prendre parfois jusqu'à quatre heures avant que les effets maximaux de la première dose se manifestent. Les effets maximaux de la deuxième dose et des doses subséquentes pourraient dépasser ceux de la dose initiale.

Aucune posologie d'Énalaprilat pour injection, USP ne s'est montrée nettement plus efficace pour le traitement de l'hypertension que la dose de 1,25 mg administrée toutes les 6 heures. Toutefois, dans des études cliniques contrôlées portant sur l'hypertension, des doses aussi élevées que 5 mg administrées toutes les 6 heures ont été bien tolérées pendant au moins 36 heures. L'expérience avec des doses supérieures à 20 mg par jour demeure insuffisante.

Lors d'études cliniques menées auprès de patients atteints d'hypertension, Énalaprilat pour injection, USP n'a pas été administré pendant des périodes plus longues que 48 heures. Dans d'autres études, les patients ont reçu Énalaprilat pour injection, USP pendant aussi longtemps que sept jours. La dose destinée aux patients atteints d'hypertension qui passent du traitement oral avec l'énalapril au traitement intraveineux avec Énalaprilat pour injection, USP est de 1,25 mg toutes les 6 heures, administré sur une période d'au moins 5 minutes. Par contre, pour passer de la perfusion intraveineuse au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril est de 5 mg, une fois par jour, avec l'adaptation subséquente de la dose, selon le cas.

Patients sous traitement diurétique : Chez les patients suivant un traitement diurétique, la dose initiale recommandée pour l'hypertension est de 0,625 mg administrée par perfusion intraveineuse sur une période d'au moins 5 minutes. On obtient généralement une réponse clinique dans les 15 minutes suivant l'administration de la dose. Cela peut prendre parfois jusqu'à quatre heures avant que les effets maximaux de la première dose soient ressentis, quoique la plupart des effets se manifestent à la première heure. Au bout de 60 minutes, si la réponse clinique n'est pas adéquate, on peut répéter la dose de 0,625 mg. Veuillez noter qu'on peut administrer des doses supplémentaires de 1,25 mg à des intervalles de 6 heures.

Pour passer de la perfusion intraveineuse au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril pour les patients ayant répondu à la dose de 0,625 mg d'énalaprilat toutes les 6 heures est de 2,5 mg, une fois par jour, avec l'adaptation subséquente de la dose, selon le cas.

Adaptation de la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale : La dose habituelle de 1,25 mg d'énalaprilat toutes les 6 heures est recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min [$> 0,50$ mL/s] (créatinine sérique pouvant atteindre jusqu'à environ 3 mg/dL [265,2 μ mol/L]). Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/min [$\leq 0,50$ mL/s] (créatinine sérique ≥ 3 mg/dL [$\geq 265,2$ μ mol/L]), la dose initiale est de 0,625 mg (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Au bout de 60 minutes, si la réponse clinique n'est pas adéquate, on peut répéter la dose de 0,625 mg. Veuillez noter qu'on peut administrer des doses supplémentaires de 1,25 mg à des intervalles de 6 heures.

Chez les patients hémodialysés, la dose initiale devrait être de 0,625 mg toutes les 6 heures (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité**).

Pour passer de la perfusion intraveineuse au traitement oral, la dose initiale recommandée de comprimés d'énalapril est de 5 mg, une fois par jour, chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min [$> 0,50$ mL/s] et de 2,5 mg, une fois par jour, chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 mL/min [$\leq 0,50$ mL/s]. On doit adapter la posologie en fonction de la réponse de la tension artérielle obtenue.

ADMINISTRATION

Énalaprilat pour injection, USP peut être administré par perfusion intraveineuse dans sa présentation d'origine ou sous forme de mélange comprenant jusqu'à 50 mL d'un des diluants suivants :

Dextrose à 5 % pour injection

Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

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

Dextrose à 5 % dans une solution injectable de Ringer au lactate

On devrait utiliser les solutions diluées dans les 24 heures suivant leur préparation.

Produits pour usage parentéral : À l'instar de tous les produits pour usage parentéral, avant d'administrer une solution intraveineuse, on doit effectuer un examen visuel pour assurer sa limpidité et l'absence de particules, de précipités, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et son contenant le permettent. N'utiliser aucune solution trouble ou présentant des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite. Jeter toute portion non utilisée.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Les données relatives au surdosage chez l'humain sont restreintes.

Le traitement recommandé pour le surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée. L'énalaprilat peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MODE D'ACTION

Énalaprilat pour injection, USP est un métabolite actif de l'énalapril utilisé dans le traitement de l'hypertension.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est un dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, angiotensine II. L'énalaprilat est un inhibiteur de l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne la 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 de l'aldostérone. Bien que faible, cette diminution de l'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique.

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, Énalaprilat pour injection, USP 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 les deux médicaments.

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

PHARMACODYNAMIQUE

L'administration d'Énalaprilat pour injection, USP à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en position couchée et debout. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement par Énalaprilat pour injection, USP. Après l'administration d'Énalaprilat pour injection, USP, l'effet antihypertenseur peut être noté au bout d'un quart d'heure et la réduction maximale de la tension artérielle s'observe entre la 1^{re} et la 4^e heure. Il a été démontré qu'après l'administration des doses recommandées, l'effet antihypertenseur persistait pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, cet effet peut diminuer vers la fin de l'intervalle entre les doses (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Dans certains cas, plusieurs semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une réduction des résistances vasculaires périphériques et d'une augmentation du débit sanguin, avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque.

Des études menées sur des chiens indiquent que l'énalaprilat ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.

POPULATIONS ET SITUATIONS PARTICULIÈRES

Enfants : L'emploi d'Énalaprilat pour injection, USP n'a pas été étudié chez les enfants. Donc, on ne recommande pas son utilisation en pédiatrie.

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

Insuffisance rénale : Les dispositions de l'énalaprilat chez les patients atteints d'insuffisance rénale sont similaires à celles observées chez les patients qui ont une fonction rénale normale, tant que le taux de filtration glomérulaire se situe à 30 mL/min (0,50 mL/s) ou à des valeurs moindres. Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 mL/min ($\leq 0,50$ mL/s), les concentrations maximales et minimales d'énalaprilat augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre peut être retardé. L'énalaprilat est dialysable à un taux de 62 mL/min (1,03 mL/s).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Fiole à doses multiples : jeter 28 jours suivant la ponction initiale.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Énalaprilat pour injection, USP, 1,25 mg par mL, est une solution claire et incolore présentée dans des fioles de 1 mL et 2 mL.

Chaque millilitre d'Énalaprilat pour injection, USP renferme 1,25 mg d'énalaprilat (équivalent anhydre), 6,2 mg de chlorure de sodium pour ajuster la tonicité, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH, 9 mg d'alcool benzylique, comme agent de conservation, et de l'eau pour injection q.s.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

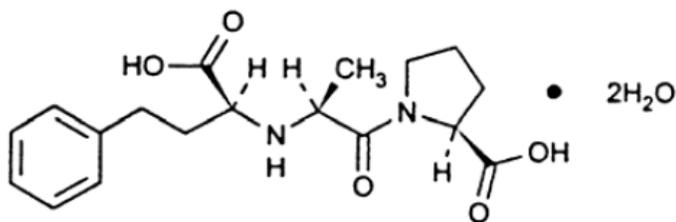
Dénomination commune : Énalaprilat

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

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

Poids moléculaire : 384,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

L'énalaprilat se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé. Il est modérément soluble dans le méthanol et le diméthylformamide; modérément soluble dans l'eau (pH 3) et l'alcool isopropylique; très modérément soluble dans l'acétone, l'alcool et l'hexane; presque insoluble dans l'acétonitrile et le chloroforme.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

MODE D'ACTION

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats Sprague/Dawley (mâles)	12 (expérimental) 6 (placebo)	p.o.	10 mg/kg/jour pendant 7 ou 14 jours	Hausse de 79 % de l'ECA après 7 jours et de 140 % après 14 jours
	Chiens beagle (mâles)	3 chiens 3 chiens	p.o. p.o.	10 mg/kg (base libre) pendant 7 ou 14 jours 30 mg/kg/jour pendant 3 jours	Hausse de 30 % de l'ECA après 7 jours et de 48 % après 14 jours Hausse x 1,5 de l'ECA
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez les rats et les chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats Sprague/Dawley (Blue Spruce) (mâles)	6 rats	i.v. p.o.	3, 10, 30 mcg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE ₅₀ est de 14,0 mcg/kg i.v. et de 0,29 mg/kg p.o.
	Chiens bâtards ou beagle (mâles et femelles)	6 chiens par dose	i.v.	30, 130, 430, 1430 mcg/kg	Inhibition de l'effet vasopresseur de l'angiotensine liée à la dose DE ₅₀ : Énalaprilat : 6,4 mcg/kg. Maléate d'énalaprilat : 278 mcg/kg
Effet de l'énalaprilat 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 – 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilat) DE ₅₀ = 4,8 (4,4 à 5,2 mcg/kg) i.v.

EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité antihypertensive sur des rats carencés en sodium	Rats Sprague/Dawley (mâles)	6 rats par groupe et au moins 8 groupes de traitement	p.o.	Énalapril 1 à 10 mg/kg	L'énalapril a causé une réduction de la TA systolique liée à la dose pendant 3 heures et plus
Effet sur des rats atteints d'hypertension rénale (technique Grollman)	Rats Sprague/Dawley (mâles)	La plupart des groupes = 6 à 8 rats par groupe de traitement	p.o.	Énalapril 3,0 mg/kg	L'énalapril a causé une réduction moyenne de la TA systolique de ≈20 mmHg et une légère tachycardie
Rapport entre le blocage de l'angiotensine 1 et la baisse de la tension artérielle chez les rats spontanément hypertendus, les rats atteints d'hypertension rénale, les chiens atteints d'hypertension rénale, les chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague/Dawley; Chiens bâtards normotendus	Au moins 4 à 5 rats par groupe et au moins 3 chiens par groupe	p.o.	Énalapril 0,1 à 3 mg/kg	La période de diminution de la TA n'a pas correspondu à la période d'inhibition maximale de l'effet vasopresseur de l'angiotensine I.

AUTRES EFFETS

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez les chiens	Chiens bâtards	4 par groupe	p.o.	1,0 mg/kg <i>b.i.d.</i> pendant 3 jours	Aucune aggravation de l'insuffisance rénale aiguë
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	Minimum de 16	p.o.	5 mg/kg	Aucune trace de radioactivité n'a été observée dans la moelle épinière ou le cerveau des hamsters des 2 sexes

TOXICOLOGIE

Valeurs de la DL₅₀

Voie	Espèce	Sexe	MSDRL ^a	NMB/RL ^b
Orale	Souris	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	Rat	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	Souris	mâle	-	900 mg/kg

		femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	mâle	-	950 mg/kg
		femelle	-	850 mg/kg
Sous-cutanée	Souris	mâle	-	1150 mg/kg
		femelle	-	1500 mg/kg
	Rat	mâle	-	1750 mg/kg
		femelle	-	1400 mg/kg

^aMerck Sharp & Dohme Research Laboratories, West Point, Pennsylvanie, États-Unis

^bNippon Merck-Banyu Co., Menuuma, Japon

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

TOXICITÉ SOUS-AIGUË ET CHRONIQUE

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	Orale	0, 10, 30, 90	À toutes les doses : Diminution légère du gain pondéral À 30 et 90 mg/kg/jour : Hausse de l'azote uréique du sang (BUN) liée à la dose administrée aux mâles.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	Orale	0, 10, 30, 90	À toutes les doses : Diminution légère du gain pondéral et du sodium sérique, hausse légère de potassium sérique. Hausse légère du poids rénal et baisse du poids cardiaque. À 30 et 90 mg/kg/jour : Hausse de l'azote uréique du sang (BUN) liée à la dose

Rat	1 an	25 M + 25 F	Orale	0, 10, 30, 90	<p>Sacrifice après 6 mois d'étude : Les mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour ont connu un poids rénal ($p \leq 0,05$) sensiblement supérieur à celui des animaux témoins.</p> <p>Après un an d'étude : Diminution du gain pondéral liée à la dose (7 à 19 %). Élévation des concentrations sériques de l'azote uréique liée à la dose administrée aux mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs pouvant atteindre jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL, respectivement). Trois femelles ayant reçu de fortes doses ont connu des concentrations sériques élevées d'azote uréique. Les taux de potassium sérique ont augmenté (de 0,1 à 0,8 mEq/L) chez les mâles ayant reçu de fortes doses. Les mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour ont connu un poids rénal ($p \leq 0,05$) sensiblement supérieur à celui des animaux témoins.</p>
Rat	1 mois	20 M + 20 F	Orale	0, 90 et 90 avec solution salée comme boisson	<p>Sans solution salée complémentaire : Moins de gain pondéral (8 à 19 %), hausse des concentrations sériques de l'azote uréique (pouvant atteindre jusqu'à 62,8 mg %)</p> <p>Avec solution salée complémentaire : Gain pondéral et concentrations sériques d'azote uréique similaires aux valeurs des animaux témoins.</p>
Rat (carence en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	Orale	0, 90	Potentialisation marquée de la toxicité : décès, perte de poids, hausse marquée des concentrations sériques de l'azote uréique, de la créatinine et du potassium, dégénérescence des tubules rénaux.
Chien beagle	1 mois	3 M + 3F	Orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) Réduites à 60 (4 doses seulement)	<p>À 30 mg : Hausse de l'azote uréique du sang (BUN) et dégénérescence des tubules rénaux chez un chien.</p> <p>À fortes doses : 6/6 : décès (7 à 12 jours) Élévation des concentrations sériques d'azote uréique, de glucose, du SGOT, du SGPT et du potassium; diminution du sodium sérique et du chlorure sérique; dégénérescence des tubules rénaux et hypertrophie hépatocellulaire accrue.</p>

TOXICITÉ SOUS-AIGUË ET CHRONIQUE

Espèce	Durée	Nombre d'animaux/ groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien beagle	3 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p>À toutes les doses : Diminution légère du sérum sodique</p> <p>À 30 mg : 2/6 : décès Hausse de l'azote uréique du sang (BUN) et des taux de glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux</p> <p>À 90 mg : 5/6 : décès Hausse de l'azote uréique du sang (BUN), des taux de glucose sérique, du SGOT, du SGPT, de la phosphatase alcaline et du potassium. Diminution du chlorure sérique; dégénérescence des tubules rénaux, augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.</p>
Chien beagle	1 an	5 M + 5 F	Orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament n'a été observé.
Chien beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 60 avec et sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée complémentaire : 3/6 : décès 4/6 : élévation des concentrations sériques d'azote uréique 3/6 : baisse du chlorure de sodium Hausse du SGOT, du SGPT et du potassium 1/6 : hausse de la phosphatase alcaline 1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1^{er} animal décédé) 5/6 : lésions rénales (3 lésions modérées, 2 cas de nécrose légère des tubules rénaux)</p> <p>Chiens traités ayant reçu la solution salée complémentaire : 0/6 : décès 3/6 : élévation des concentrations sériques d'azote uréique 1/6 : nécrose très légère des tubules rénaux et vacuolisation tubulaire modérée des cellules</p>
Chien beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 90 avec et sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée complémentaire : 6/6 : décès 6/6 : élévation des concentrations sériques de l'azote uréique, de la créatinine et du SGPT 5/6 : hausse du SGOT 2/6 : hausse du potassium sérique 5/6 : dégénérescence marquée des tubules rénaux 1/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux 6/6 : atrophie du thymus d'intensité légère à marquée 3/6 : ulcération de l'œsophage distal 2/6 : lésions des muqueuses orales</p>

Chiens traités ayant reçu la solution salée complémentaire :

2/6 : décès
6/6 : élévation des concentrations sériques d'azote uréique, de la créatinine
3/6 : hausse du SGOT et du SGPT
0/6 : hausse en potassium
2/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux
4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux
4/6 : atrophie du thymus d'intensité légère à modérée
3/6 : dégénérescence du foie

ÉTUDES SUR LA TÉRATOGENÈSE

Espèces	Nombre d'animaux/ groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de la posologie	Résultats
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Du 15 ^e jour de la gestation jusqu'au 20 ^e jour de la lactation	À toutes les doses : -Diminution du gain pondéral chez la mère du 15 ^e au 20 ^e jour -Retard de croissance lié à la dose de la génération F1 pendant la lactation À 90 mg/kg/jour : Le poids moyen, par portée, des ratons d'un jour était sensiblement inférieur à celui des animaux témoins.
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + sol. salée 200 + sol. salée	Du 6 ^e jour jusqu'au 17 ^e jour de la gestation	Diminution du gain pondéral chez la mère, se situant à 100 et à 200 mg/kg/jour chez les rats n'ayant pas reçu de solution salée complémentaire. Aucune conséquence liée au traitement n'a été observée sur la fonction reproductive et sur l'effet tératogène de tous ces groupes.
Rat (CLEA Japon Inc.- JLC:SD)	25 F	0, 12, 120, 1200 1200 + sol. salée	Du 6 ^e jour jusqu'au 17 ^e jour de la gestation	Rats traités n'ayant pas reçu la solution salée complémentaire : - Le gain pondéral moyen chez la mère a sensiblement diminué avec toutes les doses À 1200 mg/kg/jour : -Baisse légère mais significative du poids du fœtus -Hausse du nombre de fœtus présentant une modification squelettique au niveau de la 14 ^e côte - Diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales Rats traités ayant reçu la solution salée complémentaire : Aucune preuve de toxicité maternelle ou fœtale

Lapin (albinos de la Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salée)	Du 6 ^e jour jusqu'au 18 ^e jour de la gestation	<p>À 3 et 10 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucune conséquence liée au traitement n'a été observée sur la fonction reproductive et sur l'effet tératogène <p>À 30 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 décès - Consommation réduite d'aliments et de liquides - Hausse importante du nombre moyen de résorptions fœtales par portée - 2 avortements - Aucune preuve de tératogénicité n'a été observée.
--	------	------------------------------------	--	---

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT POSTNATAL

Espèces	Nombre d'animaux/groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de la posologie	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	<p>Mâles : 70 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la période d'accouplement.</p> <p>Femelles : 15 jours avant l'accouplement et au cours de la gestation</p>	<p>Aucune conséquence sur la fonction reproductive n'a été observée pour toutes les doses.</p> <p>Mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âgés d'environ 14 semaines et après avoir reçu des doses pendant 6 semaines, les mâles FO ont commencé à présenter un nombre croissant de bouchons séminaux et de lacération génitales - Au terme du traitement, le gain pondéral avait sensiblement baissé chez les mâles FO - Légère réduction du gain pondéral moyen après le sevrage, liée au traitement, chez les mâles F1 des groupes recevant 30 et 90 mg/kg/jour <p>Femelles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baisse du gain pondéral pendant la gestation <p>Ratons :</p> <p>Réduction du poids corporel chez les ratons F1 à 90 mg/kg/jour au 1^{er} jour du postpartum, suivie d'un retard dans le développement postnatal. Incidence accrue de mortalité chez les ratons F1, à 30 et à 90 mg/kg/jour pendant la lactation.</p>

ÉTUDES SUR LA MUTAGÉNÈSE

L'énalapril n'a pas exhibé d'effets mutagènes lors d'une série de tests comprenant l'épreuve de mutagénicité microbienne d'Ames avec ou sans activation métabolique, l'épreuve de recombinaison (Rec-Assay), le test d'échange des chromatides-sœurs effectué sur des cultures de cellules de hamsters chinois en culture (jusqu'à 20 mg/mL) et de le test des micronoyaux chez des souris.

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

ÉTUDES DE CARCINOGENICITÉ

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

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

RÉFÉRENCES

1. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-70.
2. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers; relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:363-8.
3. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK-421: Angiotensin II - Renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:966-72.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:461-7.
5. Cleary JP, Taylor JW. Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(3):177-86.
6. Cleland JGF, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JIS, Ford I. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J* 1985;291:1309-12.
7. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH. Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(4):1154-9.
8. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, Bhat G, Goldman S, Fletcher RD, Doherty J, Hughes CV, Carson P, Cintron G, Shabetai R, Haakenson C. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991;325:303-10.
9. Gavras H, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR, Gavras I, Davies RO. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet* 1981;ii:543-7.
10. Gomez HJ, Cirillo VJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors: the clinical pharmacology of captopril and enalapril maleate. *Clinical pharmacology and therapeutics (International Congress Series No. 604)*, Velasco, M. ed., Excerpta Medica, Amsterdam. 1983;52-7.
11. Hodsmen GP, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. Converting-enzyme inhibitor enalapril (MK-421) in treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 1982;285:1697-9.
12. Hodsmen GP, Brown JJ, Cumming AMM, Davies DL, East BW, Lever AF, Morton JJ,

- Murray GD, Robertson JIS. Enalapril (MK-421) in the treatment of hypertension with renal artery stenosis, (Symposium: on the renin-angiotensin-aldosterone system: treatment of hypertension and heart failure, Milan, Italy, 28 May 1983). *J Hypertension* 1(Suppl. 1)1983;109-17.
13. Ibsen H, Egan B, Osterziel K, Vander A, Julius S. Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. *Hypertension* 1983;5(Suppl. 1):184-91.
 14. Larochelle P, Carruthers SG, Krip G. Comparison of monotherapy with enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. *Can Med Assoc J* 1987;(37):803-8.
 15. McNabb WR, Brooks BA, Noormohamed F, Lant AF. The effect of enalapril on serum prolactin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:752-4.
 16. Millar JA, Derx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:347-55.
 17. Oberman A, Cutter GR, Rogers WJ, Mantle JA. Clinical Endpoints. 1982;341-55 in *Congestive Heart Failure*; ed. Braunwald E, Mock M, Watson J. Grune & Stratton.
 18. Packer M, Hung Lee W, Yushak M, Medina N. Comparison of captopril and enalapril in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1986;315:847-53.
 19. Packer M, Hung Lee W, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987;106(3):346-54.
 20. Packer M, ed. Do vasodilators prolong life in heart failure? *N Engl J Med* 1987;316:1471-73.
 21. Turini GA, Waeber B, Brunner HR. The renin-angiotensin system in refractory heart failure: Clinical, hemodynamic and hormonal effects of captopril and enalapril. *Eur Heart J* 1983;4:189-97.
 22. Wilkins LH, Dustan HP, Walker JF, Oparil S. Enalapril in low-renin essential hypertension, *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):297-302.
 23. Vasotec IV[®], Monographie de produit, version du 20 septembre 2013.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Énalaprilat pour injection, USP

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « Monographie de produit » publiée suite à l'approbation obtenue pour la vente d'Énalaprilat pour injection, USP au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez noter que ce dépliant ne présente qu'un résumé du produit et ne fournit pas les renseignements complets concernant Énalaprilat pour injection, USP. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Énalaprilat pour injection, USP est délivré **seulement sur ordonnance médicale**. Énalaprilat pour injection, USP est administré uniquement sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié.

Énalaprilat pour injection, USP est utilisé pour :

- la réduction de l'hypertension artérielle

Une **tension artérielle** élevée augmente l'effort exigé sur le cœur et les artères; avec le temps, il se peut que le fonctionnement de ces organes s'en trouve altéré. Ce mauvais fonctionnement peut alors entraîner la détérioration des « organes vitaux »: le cerveau – le cœur – les reins et provoquer un accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie vasculaire ou une maladie des reins.

Si votre médecin vous a recommandé un régime alimentaire particulier, par exemple, un régime qui contient moins de sel, suivez attentivement ses directives. Ce faisant, vous aiderez le médicament à mieux contrôler votre tension artérielle. Il se peut que votre médecin vous conseille également de perdre du poids. Suivez ses recommandations.

Comment ce médicament agit-il ?

Énalaprilat pour injection, USP fait partie de la classe de médicaments appelés « Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine » (ECA). La fonction de cette classe de médicaments est de diminuer la tension artérielle par l'inhibition spécifique de l'angiotensine II, une substance sécrétée naturellement dans l'organisme. Normalement l'angiotensine II contracte les vaisseaux sanguins. Énalaprilat pour injection, USP aide les vaisseaux sanguins à se décontracter, ce qui favorise la réduction de l'hypertension artérielle.

Énalaprilat pour injection, USP est une substance active de l'énalapril produite durant le métabolisme; on l'utilise pour le traitement de l'hypertension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, **mais permet de la maîtriser**. Il se peut que vous soyez obligé de suivre un traitement l'hypertension artérielle toute votre vie.

Consultez régulièrement votre médecin, même si vous vous sentez bien. Il se peut que votre hypertension artérielle ne soit pas évidente parce que vous n'éprouvez pas de symptômes particuliers. Par contre, votre médecin sera en mesure d'évaluer très facilement votre tension artérielle et de vérifier l'efficacité des traitements que vous suivez.

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent. **Si vous avez besoin d'explications ou d'autres renseignements, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Vous ne devez pas recevoir Énalaprilat pour injection, USP, si :

- vous êtes allergique à l'énalaprilat ou à l'un des constituants d'Énalaprilat pour injection, USP (Voir la rubrique **Ingrédients non médicinaux importants**).
- vous avez déjà eu un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler.
- vous avez reçu le diagnostic d'une affection causant le gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler en raison de facteurs génétiques ou dont la cause est inconnue (Voir la rubrique **Effets secondaires et mesures à prendre**).
- vous prenez déjà des médicaments pour abaisser la tension artérielle (antihypertenseurs) qui contiennent de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous souffrez de diabète ou d'une maladie du rein.

Ingrédient médicinal :

Chaque millilitre d'Énalaprilat pour injection, USP contient 1,25 mg d'énalaprilat.

Ingrédients non médicinaux importants :

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

Formes posologiques :

Énalaprilat pour injection, USP à 1,25 mg/mL dans des fioles de 1 et 2 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Énalaprilat pour injection, USP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant votre traitement par l'Énalaprilat pour injection, USP, cessez la prise de votre médicament et communiquez avec votre médecin dans les plus brefs délais.

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. AVANT d'utiliser Énalaprilat pour injection, USP,

parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si :

- Vous avez déjà utilisé Énalaprilat pour injection, USP ou d'autres médicaments de la même catégorie – inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – comme l'énalapril, le lisinopril, le captopril et vous avez eu une réaction allergique ou vous avez mal réagi à ce médicament, tout particulièrement si vous avez présenté un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou que vous avez eu des difficultés à respirer ou à avaler. Ces symptômes caractérisent l'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.
- **Vous ne devriez pas prendre ce médicament si vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique (œdème angioneurotique de cause inconnue).**
- Lorsqu'on prend un agent antihypertenseur, des étourdissements ou de la somnolence peuvent parfois se produire. Donc, attendez de voir comment vous réagissez au traitement avant d'accomplir des tâches qui exigent une attention soutenue (la conduite automobile ou la manœuvre de machines potentiellement dangereuses).
- Les patients de race noire sont plus susceptibles de présenter des réactions de ce type lors de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA.
- **Vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous envisagez une grossesse.** L'utilisation de l'Énalaprilat pour injection, USP pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même causer la mort de votre bébé. **Il ne faut pas** utiliser ce médicament pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant votre traitement par Énalaprilat pour injection, USP, cessez de prendre le médicament et avisez-en votre médecin dans les plus brefs délais. Il est possible que l'Énalaprilat pour injection, USP passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter lorsque vous suivez un traitement par Énalaprilat pour injection, USP
- Vous souffrez d'hypotension artérielle (qui se manifeste par une sensation de faiblesse ou des étourdissements, surtout en position verticale).
- Vous êtes soumis à l'hémodialyse.
- Vous présentez l'une des affections suivantes :
 - diabète
 - maladie cardiaque ou vasculaire
 - maladie du foie
 - maladie des reins
- Vous recevez des traitements d'or pour injection (aurothiomalate de sodium).
- Vous prenez des diurétiques (pilules pour éliminer l'eau) ou des suppléments de potassium.
- Vous utilisez des succédanés de sel contenant du potassium avec vos repas.
- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène comme Rasilez, indiqué pour abaisser la tension artérielle. La prise combinée d'Énalaprilat pour injection, USP n'est pas recommandée.
- Vous prenez des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il est possible de reconnaître un ARA car son ingrédient médicinal se termine en « -SARTAN ».

Vous devriez également aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous avez récemment souffert de vomissements ou de diarrhée excessifs.

Si vous êtes diabétique et que vous prenez un médicament oral ou de l'insuline pour traiter votre diabète, vous devez surveiller toute baisse de votre taux de glucose sanguin, surtout pendant les premiers mois de traitement par Énalaprilat pour injection, USP.

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

RAPPELEZ-VOUS que ce médicament vous est prescrit pour votre cas particulier. **Il ne faut pas donner ce médicament à d'autres personnes, ni l'utiliser pour traiter d'autres troubles de santé.**

Énalaprilat pour injection, USP n'est pas destiné aux enfants. **N'utilisez pas de médicaments périmés.**

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas d'autres médicaments à moins d'en avoir discuté préalablement avec votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments peuvent accroître la tension artérielle, par exemple, les préparations sans ordonnance médicale pour le contrôle de l'appétit ou pour l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foins, les problèmes de sinus ou ces médicaments peuvent également produire une interaction défavorable avec Énalaprilat pour injection, USP.

De plus, votre médecin ou votre pharmacien ont besoin de savoir si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit des médicaments sur ordonnance ou sans ordonnance. Il est surtout important de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez les produits suivants :

- Des diurétiques (pilules pour éliminer l'eau); d'autres agents antihypertenseurs.
- Des médicaments pour le diabète et / ou de l'insuline.
- Des médicaments contenant du potassium, des suppléments de potassium.
- Des succédanés de sel qui contiennent du potassium, car ceux-ci peuvent accroître les concentrations de potassium dans le sang, ce qui pourrait s'avérer grave. Dans ces cas, il se peut que votre médecin soit obligé d'ajuster la posologie d'Énalaprilat pour injection, USP ou de surveiller votre taux sanguin de potassium.
- Le lithium (médicament utilisé pour traiter certains types de dépression).
- Certains médicaments contre la douleur et l'arthrite, y compris les sels d'or et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Il se peut que les agents suivants interagissent avec Énalaprilat pour injection, USP :

- Les agents antihypertenseurs, y compris les diurétiques, les produits contenant de l'aliskirène (par exemple, Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux, d'après votre état particulier et l'enregistrement de votre tension artérielle. La dose habituelle est de 1,25 mg d'Énalaprilat pour injection, USP, toutes les 6 heures par perfusion intraveineuse.

C'est votre médecin qui décidera s'il faut remplacer Énalaprilat pour injection, USP par les comprimés d'énalapril; s'il en décide ainsi, il déterminera le moment propice de le faire. S'il y a lieu, la dose initiale habituelle pour les comprimés d'énalapril est de 5 mg, une fois par jour.

Surdose:

En cas de surdose, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir une attention médicale rapide. Le symptôme le plus courant est une sensation de tête légère ou des étourdissements en raison de la chute soudaine ou excessive de la tension artérielle.

En cas d'un surdosage médicamenteux, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le Centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'action recherchée, tout médicament, y compris Énalaprilat pour injection, USP, peut entraîner des effets indésirables. La plupart des personnes n'éprouvent pas de difficultés lorsqu'elles prennent ce médicament; toutefois, si vous constatez l'un quelconque des effets suivants, si vous éprouvez d'autres effets secondaires ou si votre état persiste ou s'aggrave, vous devez obtenir des soins médicaux.

- Toux sèche, mal de gorge
- La dose initiale peut provoquer une baisse de la tension artérielle plus importante que celle qui sera observée lors de la poursuite du traitement. Une sensation de faiblesse ou des étourdissements pourraient en résulter; couchez-vous pour atténuer les symptômes. Si vous avez des inquiétudes, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Commun	Fatigue	✓		
	Étourdissements / évanouissement / sensation de tête légère, surtout après l'exercice physique et / ou quand il fait chaud et que vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante			✓
	Hypotension artérielle		✓	
	Céphalées	✓		
	Éruptions cutanées / démangeaisons		✓	
	Nausées / vomissements / diarrhée	✓		
	Toux persistante		✓	
	Douleur thoracique		✓	
	Essoufflement		✓	
	Rare	Réactions allergiques / œdème angioneurotique (difficulté soudaine à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et / ou de la gorge, des mains ou des pieds)		
	Symptômes grippaux (fièvre, malaise général, douleurs musculaires, éruptions cutanées, démangeaisons, douleurs abdominales, nausée, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit)			✓
	Altération de la fonction hépatique (foie) : jaunisse, urine foncée/brune		✓	
	Douleurs abdominales	✓		
	Taux faible de glucose sanguin chez les patients diabétiques	✓		
	Perte d'appétit	✓		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

inattendu ressenti lors du traitement par Énalaprilat pour injection, USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ce dépliant a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 8 février 2016

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT ?

Conserver les fioles entre 15 et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière. Fiole à doses multiples : jeter 28 jours suivant la ponction initiale.

On doit utiliser la solution dans les 24 heures suivant sa dilution.

Garder tout médicament hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé auprès de Santé Canada
Vigilance en procédant d'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789, ou
 - par la poste, au Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'en aviser le Programme Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document, y compris la monographie de produit complète, préparé à l'intention des professionnels de la santé, en cliquant sur :

<http://www.sterimaxinc.com>

ou en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc.

au téléphone : 1-877-546-7667

par la poste :

SteriMax Inc.

2770 Portland Drive,

Oakville, ON

L6H 6R4