

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

Enalaprilat Injection, USP

Solution for injection, 1.25 mg/mL • Route of Administration: Intravenous
Nonmedicinal Ingredients: Benzyl Alcohol, Sodium Chloride, Sodium Hydroxide, and Water for Injection.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Enalaprilat injection, USP is indicated for:

- Treatment of hypertension when oral therapy is not practical.

Enalaprilat injection has been studied with only one other antihypertensive agent, furosemide, which showed approximately additive effects on blood pressure.

Due to insufficient experience with Enalaprilat injection in the treatment of accelerated or malignant hypertension, this drug is not recommended in such situations (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

The product should be administered under the supervision of a qualified health professional who is experienced in the use of antihypertension IV agents and in the management of patients with severe hypotension or heart failure. Appropriate management of therapy and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Pediatrics (<16 years of age):
Enalaprilat injection, USP has not been studied in children and, therefore, use in this group is not recommended.

CONTRAINDICATIONS

Enalaprilat injection, USP is contraindicated in:

- Patients who are hypersensitive to this product or to any ingredient in its formulation. For a complete listing, see the **DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING** section of the product monograph.
- Patients with a history of angioneurotic edema relating to previous treatment with an angiotensin converting enzyme inhibitor.
- Patients with hereditary or idiopathic angioedema.

Concomitant use of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors – including Enalaprilat Injection, USP, with aiskiren-containing drugs in patients with diabetes mellitus (type 1 or type 2) or moderate to severe renal impairment (GFR < 60 mL/min/1.73m²) is contraindicated (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) and RENAL and DRUG INTERACTIONS, Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) with ACE Inhibitors, ARBs, or aiskiren-containing drugs**).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

When used in pregnancy, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors can cause injury or even death of the developing fetus. When pregnancy is detected, Enalaprilat Injection, USP should be discontinued as soon as possible.

GENERAL

Angioedema: Angioedema of the face, extremities, lips, tongue, glottis and/or larynx has been reported rarely in patients treated with Enalaprilat injection. This may occur at any time during treatment and may be life-threatening.

Very rarely, fatalities have been reported due to angioedema associated with laryngeal edema or tongue edema. Patients with involvement of the tongue, glottis or larynx are likely to experience airway obstruction, especially those with a history of airway surgery. However, where there is involvement of the tongue, glottis or larynx, likely to cause airway obstruction, appropriate therapy which may include subcutaneous adrenaline solution 1:1000 (0.3 mL to 0.5 mL) and/or measures to ensure a patient airway should be administered promptly when indicated.

If angioedema occurs, Enalaprilat Injection, USP should be discontinued promptly and appropriate monitoring should be instituted to ensure complete resolution of symptoms prior to dismissing the patient. Even in those instances where swelling of only the tongue is involved, without respiratory distress, patients may require prolonged observation since this may be life-threatening and treatment with antihistamines and corticosteroids may not be sufficient.

In patients who experience angioedema, future administration is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS**). The incidence of angioedema during ACE inhibitor therapy has been reported to be higher in black than in non-black patients.

Patients with a history of angioedema unrelated to ACE inhibitor therapy may be at increased risk of angioedema while receiving an ACE inhibitor (see **CONTRAINDICATIONS**).

Anaphylactoid Reactions during Membrane Exposure: Anaphylactoid reactions have been reported in patients dialysed with high-flux membranes (e.g. polyacrylonitrile [PAN]) and treated concomitantly with an ACE inhibitor. Dialysis should be stopped immediately if symptoms such as nausea, abdominal cramps, burning, angioedema, shortness of breath and severe hypotension occur. Symptoms are not relieved by antihistamines. In these patients consideration should be given to using a different type of dialysis membrane or a different class of antihypertensive agent.

Anaphylactoid Reactions during Desensitization: There have been isolated reports of patients experiencing sustained life-threatening anaphylactoid reactions while receiving ACE inhibitors during desensitizing treatment with hymenoptera (bees, wasp) venom. In the same patients, these reactions have been avoided when ACE inhibitors were temporarily withheld for at least 24 hours, but they have reappeared upon inadvertent rechallenge.

Anaphylactoid Reactions during LDL Apheresis: Rarely, patients receiving ACE inhibitors during low-density lipoprotein (LDL) apheresis treated with oral antidiabetic agents have experienced life-threatening anaphylactoid reactions. These reactions were avoided by temporarily withholding ACE inhibitor therapy prior to each apheresis.

CARDIOVASCULAR

Hypotension: Symptomatic hypotension has occurred after administration of Enalaprilat injection, usually after the first or second dose or when the dose was increased. It is more likely to occur in patients who are volume-depleted by diuretic therapy, dietary salt restriction, dialysis, diarrhea, or vomiting. In patients with severe congestive heart failure, with or without associated renal insufficiency, excessive hypotension has been observed and may be associated with oliguria and/or progressive azotemia, and rarely with acute renal failure and/or death. Because of the potential fall in blood pressure in these patients, therapy should be started under very close medical supervision, usually in a hospital. Such patients should be followed closely for the first two weeks of treatment and whenever the dose of enalapril and/or diuretic is increased. Similar considerations may apply to patients with ischemic heart or cerebrovascular disease in whom an excessive fall in blood pressure could result in a myocardial infarction or cerebrovascular accident (see **ADVERSE REACTIONS**).

If hypotension occurs, the patient should be placed in supine position and, if necessary, receive an intravenous infusion of normal saline. A transient hypotensive response is not a contraindication to further doses which usually can be given without difficulty once the blood pressure has increased after volume expansion.

Valvular Stenosis: There is concern on theoretical grounds that patients with aortic stenosis might be at particular risk of decreased coronary perfusion when treated with vasodilators because they do not develop as much afterload reduction.

ENDOCRINE AND METABOLISM

Hypoglycemia: Rare cases of hypoglycemia in diabetic patients on oral antidiabetic agents or insulin have been reported. Diabetic patients treated with oral antidiabetic agents or insulin should be closely monitored for hypoglycemia, especially during the first month of combined use. In addition, hypoglycemia appeared to be more likely to occur during the first weeks of combined treatment and in patients with renal impairment (see **ADVERSE REACTIONS**).

HEMATOLOGIC

Neutropenia/Agranulocytosis: Agranulocytosis and bone marrow depression have been caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. Periodic monitoring of white blood cell counts should be considered, especially in patients with collagen vascular disease and renal disease.

HEPATIC/BILIARY/PANCREATIC

Patients with Impaired Liver Function: There are no adequate studies in patients with cirrhosis and/or liver dysfunction. Enalaprilat Injection, USP should be used with particular caution in patients with pre-existing liver abnormalities. In such patients baseline liver function tests should be obtained before administration of the drug and close monitoring of response and metabolic effects should apply.

Nitritoid Reactions – Gold: Nitritoid reactions (symptoms include facial flushing, nausea, vomiting and symptomatic hypotension) have been reported rarely in patients on therapy with injectable gold (sodium aurothiomalate) and concomitant ACE inhibitor therapy including Enalaprilat injection (see **DRUG INTERACTIONS**).

Dual blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS): There is evidence that the co-administration of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, such as Enalaprilat Injection, USP, or of angiotensin receptor antagonists (ARBs) with aiskiren increases the risk of hypotension, syncope, stroke, hyperkalemia and deterioration of renal function, including renal failure, in patients with diabetes mellitus (type 1 or type 2) and/or moderate to severe renal impairment (GFR < 60 mL/min/1.73m²). Therefore, the use of Enalaprilat Injection, USP, in combination with aiskiren-containing drugs is contraindicated in these patients (see **CONTRAINDICATIONS**). Further, co-administration of ACE inhibitors, including Enalaprilat Injection, USP, with other agents blocking the RAS, such as ARBs or aiskiren-containing drugs, is generally not recommended in other patients, since such treatment has been associated with an increased incidence of severe hypotension, renal failure and hyperkalemia.

RENAL

Renal Impairment: As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function have been seen in susceptible individuals. In patients whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, such as patients with bilateral renal artery stenosis, unilateral renal artery stenosis to a solitary kidney, or severe congestive heart failure, treatment with agents that inhibit this system has been associated with oliguria, progressive azotemia, and rarely, acute renal failure and/or death. In susceptible patients, concomitant diuretic use may further increase risk.

The use of ACE inhibitors – including Enalaprilat Injection, USP – or ARBs with aiskiren-containing drugs is contraindicated in patients with moderate to severe renal impairment (GFR < 60 mL/min/1.73m²). (See **CONTRAINDICATIONS and DRUG INTERACTIONS, Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) with ARBs, ACE inhibitors, or aiskiren-containing drugs**).

SPECIAL POPULATIONS

Pregnant Women: ACE inhibitors can cause fetal and neonatal morbidity and mortality when administered to pregnant women. When pregnancy is detected, Enalaprilat Injection, USP should be discontinued as soon as possible.

The use of ACE inhibitors during the second and third trimesters of pregnancy has been associated with fetal and neonatal injury including hypotension, neonatal skull hypoplasia, anuria, reversible or irreversible renal failure, and death. Oligohydramnios has also been reported, presumably resulting from decreased fetal renal function, associated with fetal limb contractures, craniofacial deformation, and hypoplastic lung development. Prematurity, and patent ductus arteriosus and other structural cardiac malformations, as well as neurologic malformations, have also been reported following exposure in the first trimester of pregnancy.

Infants with a history of *in utero* exposure to ACE inhibitors should be closely observed for hypotension, oliguria, and hyperkalemia. If oliguria occurs, attention should be directed toward support of blood pressure and renal perfusion. Exchange transfusion or dialysis may be required as a means of reversing hypotension and/or substituting for impaired renal function; however, limited experience with those procedures has not been associated with significant clinical benefit.

Animal Data

No reproductive or teratogenicity studies have been performed with Enalaprilat injection.

Pediatrics (<16 years of age): Enalaprilat Injection, USP has not been studied in children and, therefore, use in this age group is not recommended.

ADVERSE REACTIONS

ENALAPRIL TABLET: ADVERSE DRUG REACTION OVERVIEW

In controlled clinical trials involving 2314 hypertensive patients and 363 patients with congestive heart failure, the most severe adverse reactions were: angioedema (0.2%), hypotension (2.3%) and renal failure (5 cases). In hypertensive patients, hypotension occurred in 0.9% and syncope in 0.5%, with a discontinuation rate of 0.1%.

In congestive heart failure patients, hypotension occurred in 4.4% and syncope in 0.8%, with a discontinuation rate of 2.5%.

The most frequent clinical adverse reactions in controlled clinical trials were: headache (4.8%), dizziness (4.6%) and fatigue (2.8%). Discontinuation of therapy was required in 6.0% of the 2677 patients.

CLINICAL TRIAL ADVERSE DRUG REACTIONS – HYPERTENSION

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Adverse experiences occurring in greater than one percent of patients with hypertension treated with enalapril tablets in controlled clinical trials are shown below. In patients treated with enalapril tablets, the maximum duration of therapy was three years; in placebo-treated patients the maximum duration of therapy was 12 weeks.

Table 1 – Hypertension		
	Enalapril Tablets N=2314	Placebo N=230
Body as a Whole		
Fatigue	3.0	2.6
Orthostatic Effects	1.2	0.0
Asthenia	1.1	0.9
Digestive		
Diarrhea	1.4	1.7
Nausea	1.4	1.7
Nervous/Psychiatric		
Headache	5.2	9.1
Dizziness	4.3	4.3
Respiratory		
Cough	1.3	0.9
Skin		
Rash	1.4	0.4

LESS COMMON CLINICAL TRIAL ADVERSE DRUG REACTIONS (<1%) – HYPERTENSION

Cardiovascular: Hypotension, chest pain, palpitations, acute myocardial infarction.

Digestive: Vomiting, dysphagia, abdominal pain.

Hematologic: Anemia, leukopenia.

Hypersensitivity: Angioedema.

Musculoskeletal: Muscle cramps.

Nervous System/Psychiatric: Insomnia, nervousness, somnolence, paresthesia.

Respiratory: Dyspnea.

Skin: Pruritus, hyperhidrosis.

Special Senses: Taste disturbance.

Urogenital: Renal failure, proteinuria, oliguria, impotence.

CLINICAL TRIAL ADVERSE DRUG REACTIONS – HEART FAILURE

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Adverse experiences occurring in greater than one percent of patients with heart failure treated with enalapril tablets are shown below. The incidences represent the experiences from both controlled and uncontrolled clinical trials (maximum duration of therapy was approximately one year). In the placebo-treated patients, the incidences reported are from the controlled trials (maximum duration of therapy is 12 weeks). The percentage of patients with severe heart failure [New York Heart Association (NYHA) Class IV] was 29 percent and 43 percent for patients treated with enalapril tablets and placebo, respectively.

Table 2 – Congestive Heart Failure		
	Enalapril Tablets N=673	Placebo N=339
Body as a Whole		
Orthostatic Effects	2.2	0.3
Syncope	2.2	0.9
Chest Pain	2.1	2.1
Fatigue	1.8	1.8
Abdominal Pain	1.6	2.1
Asthenia	1.6	0.3
Cardiovascular		
Hypotension	6.7	0.6
Orthostatic Hypotension	1.6	0.3
Angina Pectoris	1.5	1.8
Myocardial Infarction	1.2	1.8

Digestive		
Diarrhea	2.1	1.2
Nausea	1.3	0.6
Vomiting	1.3	0.9
Nervous/Psychiatric		
Dizziness	7.9	0.6
Headache	1.8	0.9
Vertigo	1.6	1.2
Respiratory		
Cough	2.2	0.6
Bronchitis	1.3	0.9
Dyspnea	1.3	0.4
Pneumonia	1.0	2.4
Skin		
Rash	1.3	2.4
Urogenital		
Urinary Tract Infection	1.3	2.4

LESS COMMON CLINICAL TRIAL ADVERSE DRUG REACTIONS (<1%) – HEART FAILURE

Cardiovascular: Palpitations.

Musculoskeletal: Muscle cramps.

Nervous System/Psychiatric: Insomnia.

Skin: Pruritus.

Special Senses: Taste disturbance.

Urogenital: Renal failure, impotence.

ABNORMAL HEMATOLOGIC AND CLINICAL CHEMISTRY FINDINGS

Hyperkalemia: (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, RENAL**)

Creatinine, Blood Urea Nitrogen (BUN): Increases in serum creatinine and BUN were reported in about 20% of patients with renovascular hypertension and in about 0.2% of patients with essential hypertension treated with enalapril tablets alone.

In patients with congestive heart failure, who were also receiving diuretics and/or digitalis, increases in BUN and serum creatinine, usually reversible upon discontinuation of enalapril tablets and/or concomitant therapy, were observed in about 9.7% of patients.

Hemoglobin and Hematocrit: Decreases in hemoglobin and hematocrit (mean approximately 0.34 g% and 1.0 vol%, respectively) occurred frequently in either hypertensive or congestive heart failure patients treated with enalapril tablets, but were rarely of clinical importance. In clinical trials, less than 0.1% of patients discontinued therapy due to anemia.

Hepatic: Elevations of liver enzymes and/or serum bilirubin have occurred (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Pediatric Patients: In a four-week placebo-controlled clinical trial, 110 hypertensive pediatric patients (6-16 years of age) received medication for 14 days including 51 patients for a four-week period. The adverse experience profile was not different from that seen in adult patients.

POSTMARKET ADVERSE DRUG REACTIONS

Adverse Reactions Reported in Uncontrolled Trials and/or Marketing Experience

Other serious clinical adverse experiences occurring since the drug was marketed or adverse experiences occurring in 0.5 to 1.0 percent of patients with hypertension or heart failure in clinical trials are listed below and, within each category, are in order of decreasing severity.

Body as a Whole

Anaphylactoid reactions (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Cardiovascular

Cardiac arrest; myocardial infarction or cerebrovascular accident, possibly secondary to excessive hypotension in high-risk patients (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**); pulmonary embolism and infarction; pulmonary edema; angina pectoris; arrhythmia including atrial tachycardia and bradycardia; atrial fibrillation; palpitation, Raynaud's phenomenon.

Digestive: Nausea, gastroenteritis, hepatic failure, hepatitis (hepatocellular or cholestatic jaundice), liver function abnormalities (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**), melena, anorexia, dyspepsia, constipation, glossitis, stomatitis, dry mouth.

Hematologic

Rare cases of neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia and bone marrow depression.

Metabolic

Rare cases of hypoglycemia in diabetic patients on oral antidiabetic agents or insulin have been reported (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Musculoskeletal

Muscle cramps.

Nervous System/Psychiatric

Vertigo, depression, confusion, ataxia, somnolence, insomnia, nervousness, peripheral neuropathy (e.g. paresthesia, dysesthesia), dream abnormality.

Respiratory

Bronchospasm, rhinorrhea, sore throat and hoarseness, asthma, upper respiratory infection, pulmonary infiltrates, eosinophilic pneumonitis.

Skin

Exfoliative dermatitis, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, pemphigus, herpes zoster, erythema multiforme, urticaria, pruritus, alopecia, flushing, diaphoresis, photosensitivity.

Special Senses

Blurred vision, taste alteration, anosmia, tinnitus, conjunctivitis, dry eyes, tearing, hearing impairment.

Urogenital

Renal failure, oliguria, renal dysfunction (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**), flank pain, gynecostasia, impotence.

A symptom complex has been reported which may include some or all of the following: fever, serositis, vasculitis, myalgia/myositis, arthralgia/arthritis, a positive antinuclear antibody (ANA), elevated erythrocyte sedimentation rate, eosinophilia and leukocytosis. Rash, photosensitivity or other dermatologic manifestations may occur. These symptoms may be reversible upon discontinuation of therapy.

In very rare cases, intestinal angioedema has been reported with angiotensin converting enzyme inhibitors including enalapril.

Laboratory Test Findings: Hyponatremia

ENALAPRILAT INJECTION

ADVERSE DRUG REACTION OVERVIEW

Since enalapril is converted to enalaprilat, these adverse reactions associated with enalapril tablets might also be expected to occur with Enalaprilat Injection, USP.

The incidence of symptomatic hypotension is 3.4% with Enalaprilat injection. Other adverse experiences occurring in greater than one percent of patients were headache (2.9%) and nausea (1.1%).

Adverse reactions occurring in 0.5 to 1.0% of patients in controlled clinical trials include myocardial infarct, fatigue, dizziness, fever, rash and constipation.

DRUG INTERACTIONS

DRUG-DRUG INTERACTIONS

Hypotension – Patients on Diuretic Therapy: Patients on diuretics and especially those in whom diuretic therapy was recently instituted, may occasionally experience an excessive reduction of blood pressure after initiation of therapy with enalaprilat. The possibility of hypotensive effects with enalaprilat can be minimized by either discontinuing the diuretic or increasing the salt intake prior to initiation of treatment with enalaprilat (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS and DOSAGE AND ADMINISTRATION**). If the diuretic cannot be discontinued, patients should be placed under close medical supervision for at least one hour after the initial dose of Enalaprilat Injection, USP (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Agents Increasing Serum Potassium: Since enalaprilat decreases aldosterone production, elevation of serum potassium may occur. Potassium-sparing diuretics such as spironolactone, eplerenone, triamterene or amiloride, or potassium supplements should be given only for documented hypokalemia and with caution and frequent monitoring of serum potassium particularly in patients with impaired renal function since they may lead to a significant increase in serum potassium. Salt substitutes which contain potassium should also be used with caution.

Agents Causing Renin Release: The antihypertensive effect of Enalaprilat injection is augmented by antihypertensive agents that cause renin release (e.g. diuretics).

Agents Affecting Sympathetic Activity: Agents affecting sympathetic activity (e.g. ganglionic blocking agents or adrenergic neuron blocking agents) may be used with caution.

Lithium Salts: As with other drugs which eliminate sodium, lithium clearance may be reduced. Therefore, the serum lithium levels should be monitored carefully if lithium salts are to be administered.

NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Including Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: In some patients with compromised renal function who are being treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs including selective cyclooxygenase-2 inhibitors, the coadministration of ACE inhibitors may result in further deterioration of renal function.

Gold: Nitritoid reactions (symptoms include facial flushing, nausea, vomiting and symptomatic hypotension) have been reported rarely in patients on therapy with injectable gold (sodium aurothiomalate) and concomitant ACE inhibitor therapy including enalaprilat injection (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) with ACE Inhibitors, ARBs or aiskiren-containing drugs: Dual blockade of the Renin-Angiotensin System with ACE inhibitors, ARBs or aiskiren-containing drugs is contraindicated in patients with diabetes and/or renal impairment, and is generally not recommended in other patients, since such treatment has been associated with an increased incidence of severe hypotension, renal failure, and hyperkalemia. See **CONTRAINDICATIONS and WARNINGS AND PRECAUTIONS, Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS)**.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Enalaprilat Injection, USP is for Intravenous Administration Only.

DOSING CONSIDERATIONS

- Special attention for dialysis patients.

RECOMMENDED DOSE AND DOSAGE ADJUSTMENT

The dose is 1.25 mg every six hours administered intravenously over at least five minutes. A clinical response is usually seen within 15 minutes. Peak effects after the first dose may not occur for up to four hours after dosing. The peak effects of the second and subsequent doses may exceed those of the first.

No dosage regimen for Enalaprilat injection has been clearly demonstrated to be more effective in treating hypertension than 1.25 mg every six hours. However, in controlled clinical studies in hypertension, doses as high as 5 mg every six hours were well tolerated for up to 36 hours. There has been inadequate experience with doses greater than 20 mg per day.

In studies of patients with hypertension, Enalaprilat injection has not been administered for periods longer than 48 hours. In other studies, patients have received Enalaprilat injection for as long as seven days. The dose for patients being converted to Enalaprilat injection from oral therapy for hypertension with enalapril is 1.25 mg every six hours administered intravenously over at least five minutes. For conversion from intravenous to oral therapy, the recommended initial dose of enalapril tablets is 5 mg once a day with subsequent dosage adjustments as necessary.

Patients on Diuretic Therapy: For patients on diuretic therapy the recommended starting dose for hypertension is 0.625 mg administered intravenously over at least five minutes. A clinical response is usually seen within 15 minutes. Peak effects after the first dose may not occur for up to four hours after dosing, although most of the effect is usually apparent within the first hour. If after one hour there is an inadequate clinical response, the 0.625 mg dose may be repeated. Additional doses of 1.25 mg may be administered at six hour intervals.

For conversion from intravenous to oral therapy, the recommended initial dose of enalapril tablets for patients who have responded to 0.625 mg of enalaprilat every 6 hours is 2.5 mg once a day with subsequent dosage adjustments as necessary.

Dosage Adjustment in Renal Impairment: The usual dose of 1.25 mg of enalaprilat every six hours is recommended for patients with a creatinine clearance >30 mL/min [≥ 0.50 mL/s] (serum creatinine of up to approximately 3 mg/dL [≥ 265.2 μ mol/L]). For patients with creatinine clearance <30 mL/min [<0.50 mL/s] (serum creatinine >3 mg/dL [>265.2 μ mol/L]), the initial dose is 0.625 mg (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

If after one hour there is an inadequate clinical response, the 0.625 mg dose may be repeated. Additional doses of 1.25 mg may be administered at six hour intervals.

For dialysis patients, the initial dose should be 0.625 mg every six hours (see **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Anaphylactoid Reactions during Membrane Exposure**).

For conversion from intravenous to oral therapy, the recommended initial dose of enalapril tablets is 5 mg once a day for patients with creatinine clearance > 30 mL/min [> 0.50 mL/s] and 2.5 mg once daily for patients with creatinine clearance

Enalaprilat pour injection, USP

Solution pour injection, 1,25 mg/mL • Voie d’administration: Intraveineuse

Ingrédients non médicinaux: Alcool benzoyique, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

L’emploi d’Enalaprilat pour injection, USP est indiqué pour :

- Chez les patients qui hypertension lorsqu’une thérapie orale ne s’avère pas pratique.

Enalaprilat pour injection 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 Enalaprilat pour injection pour le traitement de l’hypertension accélérée ou maligne, l’utilisation de ce médicament est déconseillée dans ces cas (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). On ne doit administrer ce produit sous la surveillance d’un professionnel de la santé recomme expérimentés 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 présume l’accès à un établissement médical où les services diagnostiques et thérapeutiques requis sont disponibles.

Enfants (< 16 ans) :

L’emploi d’Enalaprilat 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’Enalaprilat 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 Enalaprilat pour injection, USP – et des médicaments renfermant aiskiren chez les patients atteints de diabète type 1 ou type 2 ou d’insuffisance rénale modérée ou aiguë (DFG < 60 mL/min/1,73m²) est contre-indiqué. (Voir **MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) et FONCTION RÉNALE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l’ECA, les ARA, ou les médicaments renfermant aiskiren**).

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 Enalaprilat 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 gorge et/ou du larynx chez les patients recevant Enalaprilat pour injection. 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 immédiatement un traitement approprié pouvant inclure de l’éphédrine 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’Enalaprilat 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, polycarbonate (PAC)), traités conjointement avec 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 de la perfusion coronarienne 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’Enalaprilat pour injection, 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’enalapril 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 stérile en perfusion intraveineuse. La survenue d’une hypotension transitoire n’est pas une contre-indication à la prise d’autres doses d’enalapril, 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 MÉTABOLIQUE

Hypoglycémie : De rares cas d’hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités par des anti-diabétiques oraux ou l’insuline. On devrait aviser les patients diabétiques traités par des anti-diabétiques 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 dysfunction 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/BILAIRE/PANCRÉATIQUE

Insuffisance hépatique : Aucune étude appropriée n’a été effectuée chez des patients atteints d’une cirrhose ou de toute autre dysfunction hépatique. On doit administrer Enalaprilat pour injection, USP avec une attention particulière 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 nitritolées – Or : De rares cas de réactions nitritolées (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 Enalaprilat pour injection (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) : Des données indiquent que l’administration concomitante des inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (ECA), tels Enalaprilat pour injection, USP, ou des antagonistes des récepteurs de l’angiotensine (ARA) renfermant aiskiren augmente le risque d’hypotension, de syncope, d’AVC, d’hypokaliémie, et de diminution de la fonction rénale, y compris l’insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou type 2) ou d’insuffisance rénale modérée ou sévère (DFG < 60 mL/min/1,73m²). L’emploi d’Enalaprilat pour injection, USP en concomitance avec des médicaments renfermant aiskiren est donc contre-indiqué chez ces patients (Voir **CONTRE-INDICATIONS**). De plus, l’admixte concomitante des inhibiteurs de l’ECA, y compris Enalaprilat pour injection, USP, avec d’autres agents qui bloquent le SRA, tels les ARA et les médicaments renfermant aiskiren, n’est habituellement pas recommandée chez les autres patients, puisque un tel traitement a été associé avec une incidence accrue d’hypotension aiguë, d’insuffisance rénale et d’hypérkaliémie.

FONCTION RÉNALE

Insuffisance rénale : L’inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l’activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l’artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque 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’emploi des inhibiteurs de l’ECA – y compris Enalaprilat pour injection, USP – et des ARA avec médicaments renfermant aiskiren est contre-indiqué chez les patients atteints d’insuffisance rénale modérée ou aiguë (DFG < 60 mL/min/1,73m²) est contre-indiqué. (Voir **CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l’ECA, les ARA, ou les médicaments renfermant aiskiren**).

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 Enalaprilat 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’hypérkaliémie. En cas d’oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l’exchange/transfusion 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 Enalaprilat pour injection.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

L’ENALAPRIL 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.

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’enalapril 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’enalapril et de 12 semaines chez les patients ayant reçu le placebo.

	Tableau 1 – Hypertension	
	Comprimés d’enalapril n = 2 314	Placebo n = 230
Organisme entier		
Fatigue	3,0	2,6
Troubles orthostatiques	1,2	0,0
Asthénie	1,1	0,9
Appareil digestif		
Diarrhée	1,4	1,7
Nausée	1,4	1,7
Système nerveux/psychiatrie		
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, parésiehée

Appareil respiratoire : dyspnée

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 au venus chez plus de 1 % des patients présentant une insuffisance cardiaque, traités par l’enalapril en comprimés, sont présentés ci-dessous. La fréquence de ces effets indésirables représenté 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’enalapril en comprimés et par le placebo.

	Tableau 2 – Insuffisance cardiaque congestive	
	Comprimés d’enalapril 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/troubles psychiatriques

Étourdissements	7,9	0,6
Céphalées	1,8	0,9
Vertiges	1,6	1,2

Appareil respiratoire

Toux	2,2	0,6
Bronchite	1,3	0,9
Dyspnée	1,3	0,4
Pneumonie	1,0	2,4

Peau

Éruptions cutanées	1,3	2,4
--------------------	-----	-----

Appareil génito-urinaire

Infection des voies urinaires	1,3	2,4
-------------------------------	-----	-----

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

Système cardiovasculaire : palpitations.

Appareil locomoteur : crampes musculaires

Système nerveux/troubles psychiatriques : insomnie

Sens : altération du goût

Appareil génito-urinaire : insuffisance rénale, impuissance

ANOMALIES DANS LES RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES ET FONCTIONS

Hypérkaliémie : (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **CLINIQUE RÉNALE**)

Créatinine, azote urétique sanguin (BUN) : Une augmentation des taux de créatinine et d’azote urétique sanguin a été signalée chez environ 20 % des patients souffrant d’hypertension rétrovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d’hypertension essentielle ayant reçu les comprimés d’enalapril 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 et d’azote urétique sanguin, généralement réversible à l’interruption du traitement par l’enalapril en comprimés ou du traitement concomitant.

Hémoglobine et hématoците : Une diminution de l’hémoglobine et de l’hématoците (basse 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’enalapril 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 auriculaire; fibrillation auriculaire; palpitations; phénonème de Raynaud.

Appareil digestif – Iléus, pancréatite, insuffisance hépatique, hépatite (jaunisse hépatoculaire 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 anti-diabétiques 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., parésiehée, dysesthésie), rêves anormaux.

Appareil respiratoire – Bronchospasme, rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, asthme, infection des voies respiratoires supérieures, infiltrats pulmonaires, pneumonie à éosinophiles.

Peau – Dermatite exfoliative, épidermolyse bulleuse toxique, syndrome de Stevens-Johnson, pemphigus, zona, érythème polymorphe, urticaire, prurit, aloécie, bouffée vasomotrice, diaphorèse, photosensibilité.

Sens – Vision brouillée, altération du goût, anosmie, acouphène, conjonctivite, sécheresse des yeux, larmolement, hypocaoucse.

Appareil génito-urinaire – Insuffisance rénale, oligurie, dysfunction rénale (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**), douleur au flanc, gynécoclasite, impuissance.

On a signalé un groupe de symptômes pouvant comprendre l’ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : fièvre sévère, vasculature, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, présence d’anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de la sédimentation érythrocytaire, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cut