

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 aliskiren-containing drugs in patients with diabetes mellitus (type 1 or type 2) or moderate to severe renal impairment ($GFR < 60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$) 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 aliskiren-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 with dextran sulphate 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 ischaemic 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 starting an ACE inhibitor should be told to closely monitor 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/BILARY/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 aliskiren 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 ($GFR < 60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$). Therefore, the use of Enalaprilat injection, USP, in combination with aliskiren-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 aliskiren-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 aliskiren-containing drugs is contraindicated in patients with moderate to severe renal impairment ($GFR < 60 \text{ mL/min}/1.73\text{m}^2$). (See **CONTRAINDICATIONS and DRUG INTERACTIONS, Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS) with ARBs, ACE inhibitors, or aliskiren-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 hydropsastic 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.**Hypersensitivity:** Anig, edemopenia.**Musculoskeletal:** Muscle cramps.**Nervous System/Psychiatric:** Insomnia, nervousness, somnolence, paresthesia.**Respiratory:** Dyspnea.**Skin:** Pruritus, hyperhidrosis.**Urinary:** Renal failure, proteinuria, oliguria, impotence.**Clinical Trial Adverse Reactions – Heart Failure**

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 in controlled clinical trials are shown below. The experiences represent the experiences from both controlled and uncontrolled clinical trials (referred to as controlled trials was approximately one year). In the 12 weeks-treated patients, the incidents with rehospitalization for heart failure (New York Heart Association classification) 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=390
Orthostatic Effects	2.2	0.9
Chest Pain	2.1	2.1
Fatigue	1.8	1.8
Asthenia	1.6	2.1
Cardiovascular		
Hypotension	6.7	0.6
Orthostatic Hypotension	1.6	0.3
Angina Pectoris	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</td
-------	-----	---------

Enalaprilat pour injection, USP

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

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

- Le traitement de l'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 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 presuppose 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 aliskiren 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 aliskiren).

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.

GÉNÉRALITÉS**Œdème angioneurotique:** On a rapporté de rares cas d'œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la gلوة 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 glovo et 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, lorsqu'un œdème atteint la langue, la glovo 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'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, 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-aphéresèse:** Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphéresèse (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 aphéresèse.**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 diuylase, 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 salée 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 vitesse.

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 ENDOCRINIE 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 amènent 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.**FONCTION 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 Enalaprilat 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 nitroïdoïdes – Or:** De rares cas de réactions nitroïdoïdes (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 MÉDICALEMENTEUSES).**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 aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie, 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 aliskiren est donc contre-indiqué chez ces patients (Voir CONTRE-INDICATIONS). De plus, l'administration 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 aliskiren, 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'hyperkaliémie.**FONCTION RÉNALE****Insuffisance rénale:** L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostéronne 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-aldostéronne, 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 aliskiren 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 MÉDICALEMENTEUSES, Double blocage du système rénine angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA, ou les médicaments renfermant aliskiren).**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 deuxièmes et troisièmes 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 contractions des membres, à des déformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de prémature 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 étrangement 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 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****ÉNALAPRILAT EN COMPRÉS: 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 sont 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'enalaprilat 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

Troubles orthostatiques

Asthénie

Appareil digestif

Diarrhée

Nausée

Système nerveux/psychiatrie

Céphalées

Étourdissements

Appareil respiratoire

Toux

Peau

Éruptions cutanées

EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES (< 1 %) – HYPERTENSION**Système cardiovasculaire:** hypotension, douleur thoracique, palpitations, infarctus aigu du myocarde**Fonction hépatique:** anémie, leucopénie**Hypersensibilité:** œdème angioneurotique