

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr ENALAPRIL MALEATE/HCTZ**

**comprimés de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide USP**

**5/12,5 mg et 10/25 mg**

**INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION  
DE L'ANGIOTENSINE/DIURÉTIQUE**

**AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit#1  
Vaghan, Ontario  
L4K 4 N7  
Numéro de contrôle : 224590**

**DATE DE RÉVISION :  
4 juin 2019**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	<b>3</b>
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	<b>3</b>
CONTRE-INDICATIONS .....	<b>3</b>
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	<b>4</b>
EFFETS INDÉSIRABLES .....	<b>11</b>
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	<b>16</b>
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	<b>20</b>
SURDOSAGE.....	<b>22</b>
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	<b>23</b>
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE .....	<b>26</b>
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	<b>26</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>27</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	<b>27</b>
ÉTUDES CLINIQUES .....	<b>28</b>
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	<b>31</b>
TOXICOLOGIE .....	<b>33</b>
RÉFÉRENCES .....	<b>42</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>44</b>

## Pr ENALAPRIL MALEATE/HCTZ

comprimés de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide USP

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 5/12,5 mg	AD&C bleu no 2, lactose anhydre, oxyde de fer jaune et stéarate de zinc
	Comprimés à 10/25 mg	Lactose anhydre, oxyde de fer rouge et stéarate de zinc

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ (énalapril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est jugée appropriée.

En administrant ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, il faut tenir compte des risques d'œdème angioneurotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ n'est pas indiqué pour amorcer un traitement. Les patients qui reçoivent simultanément des doses initiales d'énalapril et de diurétique risquent de présenter une hypotension symptomatique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La posologie de chaque médicament pris séparément devrait être ajustée selon les besoins du patient. Si la teneur des principes actifs de l'association médicamenteuse correspond à la dose optimale déterminée par ajustement individuel, l'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ pourra se révéler plus commode pour la conduite du traitement. Si un ajustement posologique s'avère nécessaire au cours du traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer les deux médicaments séparément.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** La dose initiale d'énalapril chez les patients âgés est de 2,5 mg étant donné que la réponse à l'énalapril de certaines personnes âgées pourrait être supérieure à celle observée chez les patients plus jeunes. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

**Enfants (< 18 ans) :** L'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ aux patients de ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

#### CONTRE-INDICATIONS

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ est contre-indiqué :

- chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à ce produit ou à l'un des ingrédients de ce produit. Pour connaître la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT;
- chez les patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique associé à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- chez les patients qui sont atteints d'un œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

En raison du composant hydrochlorothiazide, ce médicament est contre-indiqué :

- chez les patients qui font de l'anurie ou qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.

Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le composant énalapril d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, avec un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirène).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par ENALAPRIL MALEATE/HCTZ devrait être interrompu le plus tôt possible 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 glotte et/ou du larynx chez les patients traités au moyen de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide. L'œdème angioneurotique peut survenir en tout temps au cours du traitement et menacer la vie.

Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, il faut administrer rapidement un traitement approprié qui

pourrait comprendre de l'épinéphrine par voie sous-cutanée (0,3 mL ou 0,5 mL en solution de 1:1 000) ou avoir recours à des mesures visant à dégager les voies respiratoires, si le cas l'exige.

Dès la survenue de l'œdème angioneurotique, on doit interrompre rapidement l'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ et surveiller le patient afin de s'assurer que les symptômes ont complètement disparu avant son départ. Lorsque l'œdème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, il peut être nécessaire de prolonger la période d'observation, car cette réaction peut menacer la vie, et les traitements au moyen d'antihistaminiques et de corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants.

Chez les patients qui ont présenté un œdème angioneurotique, l'administration d'autres doses du médicament est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

La fréquence de l'œdème angioneurotique au cours d'un traitement avec un inhibiteur de l'ECA semble être plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'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 (p. ex., polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème angioneurotique, difficulté respiratoire et hypotension sévère. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

**Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères :** On a rapporté des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, de telles réactions ont pu être évitées grâce au retrait temporaire de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition accidentelle.

**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 peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

#### **Cancérogénicité et mutagenèse**

##### **Cancer de la peau autre que le mélanome :**

Dans certaines études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer de la peau autre

que le mélanome (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome spinocellulaire [CSC]) après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut être plus élevé en cas d'utilisation cumulative accrue (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisateur de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme possible lié à l'apparition d'un cancer de la peau autre que le mélanome (voir la section TOXICOLOGIE, Carcinogénicité – Hydrochlorothiazide).

Il convient d'informer les patients sous hydrochlorothiazide du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. On doit leur recommander d'examiner régulièrement leur peau pour repérer toute nouvelle lésion ou tout changement touchant les lésions existantes, et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipement de bronzage artificiel et d'utiliser une protection adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés à la lumière du soleil ou à la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

D'autres traitements que l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagés chez les patients présentant un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex. peau pâle, antécédents familiaux ou personnels connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours) (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

### **Système cardiovasculaire**

**Hypotension :** On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'énalapril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Par conséquent, ENALAPRIL MALEATE/HCTZ ne devrait pas être utilisé pour amorcer un traitement ni dans les cas où l'on doit modifier la posologie. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une hyperazotémie 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 avec l'énalapril sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose d'énalapril ou d'hydrochlorothiazide, ou des deux médicaments. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

### **Double inhibition du système rénine-angiotensine**

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tel que le composant énalapril de l'association maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en association avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). En conséquence, l'utilisation de maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le composant énalapril du maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide, avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

### **Oreilles/nez/gorge**

**Toux :** On a rapporté une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait du maléate d'énalapril-hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose.

On devrait tenir compte de cette manifestation dans le diagnostic différentiel de la toux.

### **Système endocrinien/métabolisme**

**Métabolisme :** Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques peuvent produire de l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les thiazidiques peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Des augmentations de l'excrétion de magnésium pouvant conduire à une hypomagnésémie ont été rapportées avec l'administration de diurétiques thiazidiques.

Les thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Il faut interrompre l'administration des thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Des élévations des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement aux diurétiques thiazidiques.

### **Fonction hématologique**

**Neutropénie/agranulocytose :** Des cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire ont été signalés après l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dans lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec l'énalapril. L'expérience actuelle avec le médicament montre cependant que de tels cas sont rares. Il faut envisager une numération des leucocytes de façon périodique, notamment chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'une maladie rénale.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

**Insuffisance hépatique :** Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou les deux à la fois, se sont produits durant un traitement avec l'énalapril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

Si, au cours d'un traitement avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, le patient éprouve un symptôme inexplicé (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR), notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, on doit interrompre l'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ.

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

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec précaution aux patients dont la fonction hépatique est altérée ou à ceux qui souffrent d'affection hépatique évolutive, car les moindres perturbations de l'équilibre des liquides et des électrolytes peuvent entraîner un coma hépatique.

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

### **Troubles ophtalmiques**

**Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :** L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à



angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le principal traitement consiste à cesser l'administration de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient être notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

### **Considérations périopératoires**

**Chirurgie/anesthésie :** Chez les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale importante ou au cours d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, l'énalapril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume.

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à la tubocurarine.

### **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 grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant énalapril de l'association maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide, ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirène].

Le traitement avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée ou grave).

**Hyperazotémie :** L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si de l'hyperazotémie ou de l'oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

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

### **Sensibilité/résistance**

**Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a également signalé des risques d'exacerbation ou d'apparition d'un lupus érythémateux disséminé chez des patients traités à l'hydrochlorothiazide.

### **Photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Le traitement doit être arrêté si de telles réactions se produisent pendant un traitement par des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Les inhibiteurs de l'ECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

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

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

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

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

#### Données chez l'animal

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

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

**Femmes qui allaitent :** L'énalapril et les diurétiques thiazidiques sont retrouvés dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA (ENALAPRIL MALEATE/HCTZ) n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

**Enfants :** Le maléate d'énalapril et l'hydrochlorothiazide n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants, l'administration du médicament à ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### Aperçu des effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de 1 580 patients hypertendus dont plus de 300 ont été traités pendant un an ou davantage, les effets indésirables les plus sévères ont été les suivants : œdème angioneurotique (0,3 %), syncope (1,3 %) et insuffisance rénale (0,1 %).

Au cours d'études contrôlées, les effets indésirables les plus fréquents sur le plan clinique ont été des étourdissements (8,6 %), des céphalées (5,5 %), de la fatigue (3,9 %) et de la toux (3,5 %).

Les effets indésirables qui sont survenus au cours de ces études sont les mêmes que ceux qui ont été précédemment rapportés avec l'énalapril ou l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux médicaments ont été utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées 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 dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients traités avec l'association maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide dans le cadre d'études contrôlées sont présentés ci-dessous.

**Tableau 1 – Hypertension**

	Pourcentage de patients dans les études contrôlées	
	Maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide (n = 1 580) Fréquence (%)	Placebo (n = 230) Fréquence (%)
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	3,9	2,6
Troubles orthostatiques	2,3	0,0
Asthénie	2,4	0,9
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Douleur thoracique	1,1	□*
Syncope	1,3	□*
Hypotension orthostatique	1,5	□*
Palpitations	1,0	□*
<b>Fonction dermatologique</b>		
Éruptions cutanées	1,3	□*
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	2,1	1,7
Nausées	2,5	1,7
Vomissements	1,6	□*
Douleur abdominale	1,1	□*
<b>Appareil musculosquelettique</b>		

	Pourcentage de patients dans les études contrôlées	
	Maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide (n = 1 580) Fréquence (%)	Placebo (n = 230) Fréquence (%)
Crampes musculaires	2,7	0,9
<b>Système nerveux/troubles psychiatriques</b>		
Céphalées	5,5	9,1
Étourdissements	8,6	4,3
Paresthésie	1,1	□*
<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	3,5	0,9
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Impuissance	2,2	0,5

\* Absence de données

**Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %) – Hypertension**

**Système cardiovasculaire :** hypotension, infarctus du myocarde, tachycardie

**Appareil digestif :** dysphagie, dyspepsie, constipation, flatulences, sécheresse de la bouche

**Audition :** acouphène

**Fonction hématologique :** anémie

**Hypersensibilité :** œdème angioneurotique

**Fonction métabolique et nutritionnelle :** goutte

**Appareil musculosquelettique :** dorsalgie, arthralgie

**Système nerveux/troubles psychiatriques :** insomnie, nervosité, somnolence, vertiges

**Appareil respiratoire :** dyspnée

**Peau :** prurit, hyperhidrose, diaphorèse

**Sens :** altération du goût

**Appareil génito-urinaire :** insuffisance rénale, oligurie, protéinurie, diminution de la libido, infection des voies urinaires

## **Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**

**Hyperkaliémie :** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

**Créatinine, azote uréique sanguin :** Lors d'études cliniques contrôlées, on a noté une légère augmentation du taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, réversible à l'arrêt du traitement, chez environ 0,6 % des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec l'association maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide.

Au cours d'un traitement à l'énalapril seul, on a rapporté une augmentation de la créatinine sérique et de l'azote uréique sanguin chez près de 20 % des patients atteints d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients souffrant d'hypertension essentielle.

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

**Autres :** On a noté, dans certains cas, une augmentation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou des deux constantes à la fois (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

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

### **ÉNALAPRIL**

D'autres effets indésirables graves survenus après la commercialisation du produit et des effets indésirables survenus chez 0,5 % à 1,0 % des patients lors d'études cliniques 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 notamment 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, sécheresse de la bouche.

**Fonction hématologique**

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

**Appareil musculosquelettique**

Crampes musculaires.

**Système nerveux/troubles psychiatriques**

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

**Appareil respiratoire**

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

**Peau**

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

**Sens**

Vision brouillée, altération du goût, anosmie, acouphène, conjonctivite, sécheresse des yeux, 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 rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre l'ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, présence d'anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie ou leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent se présenter. Ces symptômes peuvent disparaître avec l'interruption du traitement. Des cas d'œdème 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****ÉNALAPRIL ET HYDROCHLOROTHIAZIDE (effets rapportés après la commercialisation du produit seulement)**

Arthralgie

Asthénie

Constipation

Diminution de la libido

Sécheresse buccale

Dyspepsie

Flatulences

Goutte  
 Hypotension  
 Syndrome d'antidiurèse inappropriée  
 Tachycardie  
 Acouphène  
 Vertiges

### Cancer de la peau autre que le mélanome

Selon certaines études pharmacoépidémiologiques, le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau serait plus élevé en cas d'utilisation accrue d'hydrochlorothiazide. Les résultats d'une méta-analyse et d'un examen systématique menés par Santé Canada semblent indiquer, avec un important degré d'incertitude, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide sur plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %; 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %; 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1000 patients traités comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- L'utilisation concomitante de lithium et d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ n'est pas recommandée.

### Interactions médicament-médicament

*Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (c.-à-d. les interactions qui sont contre-indiquées).*

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique		L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamterène, amiloride), de suppléments potassiques ou de succédanés du sel contenant du potassium peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique.	Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée, avec prudence, et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur, particulièrement chez les patients



Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
			souffrant d'insuffisance rénale. Si l'administration concomitante de ces produits et de l'association maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide est jugée appropriée, la prudence et la réalisation de mesures répétées du taux de potassium sérique s'imposent. Les substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.
Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique		Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec précaution. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui de l'énalapril	
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter toute consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques, en particulier à l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex., insuline conventionnelle et antihyperglycémiant oraux)	EC	Une hyperglycémie provoquée par des diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer, au besoin, des suppléments de potassium pour maintenir les taux de potassium et ajuster la posologie des médicaments contre le diabète, s'il y a lieu.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthildopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélosuppresseurs.	Chez les patients recevant ce type d'association médicamenteuse, l'état hématologique doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Résines fixatrices des acides biliaries (p. ex., résines comme la cholestyramine et le colestipol)	EC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines anioniques. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement, de son absorption gastro-intestinale.	Il faut administrer le diurétique thiazidique deux à quatre heures avant ou six heures après l'administration de la résine fixatrice des acides biliaries. L'ordre selon lequel les médicaments sont administrés doit être maintenu. Il

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
		L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après la prise d'une résine fixatrice des acides biliaires réduit de 30 % à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion rénale et augmenter la libération osseuse du calcium.	Il faut surveiller le taux de calcium sérique, en particulier avec l'administration concomitante de fortes doses de suppléments de calcium. Une réduction de la dose des suppléments de calcium ou de vitamine D, ou encore l'abandon de ces suppléments, peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Leur administration avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.	Il faut surveiller les taux de potassium sérique, et ajuster la posologie des médicaments, au besoin.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques, soit l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut causer des événements arythmiques fatals.	On doit user de prudence lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine conjointement. Les taux d'électrolytes et de digoxine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Des suppléments potassiques ou un ajustement de la posologie de la digoxine ou du diurétique thiazidique peuvent être nécessaires, au besoin.
Diurétiques	EC	Diurétiques : Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement par le énalapril.	Les risques d'effets hypotensifs peuvent être réduits soit par l'interruption de la prise de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport de sel avant le début du traitement à l'énalapril.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c.-à-d., les agents anticholinergiques, comme l'atropine, et les agents prokinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les agents prokinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un ajustement de la posologie des diurétiques thiazidiques peut s'avérer nécessaire.
Double inhibition du système rénine-		La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirène		l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine.
Or		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés, quoique rarement, chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril.	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et sont associés à un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, une réduction de 50 % de la dose de lithium et une surveillance étroite des taux de lithium sont requises.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2	EC	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif de l'énalapril. Chez certains patients présentant une dysfonction rénale (p. ex., patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) traités au moyen d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une	Si un traitement d'association est nécessaire, la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie des médicaments peut s'avérer nécessaire.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
		détérioration additionnelle de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont également été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients. Selon les données rapportées dans la littérature, le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, chez les patients présentant une maladie athéroscléreuse établie, une insuffisance cardiaque ou un diabète avec lésions aux organes cibles, est relié à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparativement à l'administration d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.	
Amines pressives (p. ex., la norépinéphrine)		En présence de diurétiques thiazidiques, il existe une diminution possible des effets des amines vasopressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Probénécide		Le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est quelque peu réduit lors du traitement conjoint par le probénécide, sans toutefois que l'on observe une réduction de la diurèse.	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myéloreaxants de la famille du curare (p. ex., tubocurare)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myéloreaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additionnelle. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les concentrations sériques de topiramate.	Il faut surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques.

C = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; EC = étude clinique; T = théorique

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Considérations posologiques**

- 1. La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.**
- 2. Les associations à teneurs fixes ne sont pas recommandées pour amorcer un traitement.**
- 3. La dose d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ devrait être établie en ajustant séparément la posologie des deux composants du médicament.**
- 4. Les patients hémodialysés doivent faire l'objet d'une attention spéciale.**
- 5. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 10 mg/25 mg.**

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

Une fois établie la posologie des deux composants tel qu'il est précisé ci-dessous, ENALAPRIL MALEATE/HCTZ peut être substitué à ces deux médicaments dans les cas où l'association à teneurs fixes correspond à la dose et au schéma posologique déterminés pour chaque composant (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les patients ne requièrent habituellement pas de doses quotidiennes d'hydrochlorothiazide supérieures à 50 mg, en particulier lorsque le médicament est administré conjointement avec des antihypertenseurs. Par conséquent, comme le comprimé ENALAPRIL MALEATE/HCTZ contient 12,5 ou 25 mg d'hydrochlorothiazide (en association avec 10 mg d'énalapril, respectivement), la posologie quotidienne totale de ce médicament ne devrait pas dépasser quatre comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 5 mg/12,5 mg ou deux comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 10 mg/25 mg. Si l'hypertension n'est pas maîtrisée de façon adéquate, on peut envisager d'administrer des doses additionnelles d'énalapril ou d'autres antihypertenseurs non diurétiques.

Pour le traitement à l'énalapril seul, la dose d'attaque recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétiques est de 5 mg, une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule fois ou fractionnés en deux doses. Chez certains patients qui reçoivent une seule dose par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses. Dans ce cas, on doit envisager d'augmenter la posologie ou de passer à une administration biquotidienne. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée au moyen de l'énalapril seul, on peut ajouter un diurétique au traitement.

Chez les patients qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale d'énalapril peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement à l'énalapril afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de l'énalapril seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 2,5 mg d'énalapril afin de déceler toute manifestation d'hypotension excessive.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Chez les personnes âgées, la dose d'attaque de l'énalapril devrait être de 2,5 mg car certains de ces patients peuvent réagir plus fortement au traitement que des patients plus jeunes.

**Ajustement de la posologie dans l'insuffisance rénale :** Chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min), on doit procéder à l'ajustement posologique habituel des deux composants pris séparément. Dans les cas d'insuffisance rénale légère, la dose initiale recommandée d'énalapril administré seul est de 5 mg; elle est de 2,5 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Lorsque l'état des patients atteints d'insuffisance rénale grave requiert l'administration concomitante d'un traitement diurétique, il est préférable d'ajouter à l'énalapril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, ENALAPRIL MALEATE/HCTZ n'est pas recommandé pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité).

## **SURDOSAGE**

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du surdosage avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ. Il s'agit d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Par ailleurs, il faut interrompre l'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ et garder le patient sous étroite surveillance. Les mesures thérapeutiques recommandées consistent entre autres à provoquer des vomissements ou à effectuer un lavage gastrique, ou les deux. Il faut également traiter la déshydratation, le déséquilibre électrolytique et l'hypotension par des méthodes reconnues.

L'énalaprilate 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).

**Énalapril :** Les symptômes les plus fréquents rapportés à ce jour sont une hypotension marquée, survenant environ six heures après l'ingestion du médicament et coïncidant avec le blocage du système rénine-angiotensine, ainsi que de la stupeur. On a rapporté des concentrations sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois supérieures aux concentrations habituelles après l'ingestion de 300 mg et de 440 mg, respectivement, d'énalapril.

On recommande d'administrer un soluté physiologique par voie intraveineuse en cas de surdosage au maléate d'énalapril.

**Hydrochlorothiazide :** Les signes et les symptômes les plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également de la digoxine, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques.

En cas de surdose soupçonnée, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ réunit l'activité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), l'énalapril, et celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

**Énalapril :** L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. Après son absorption, l'énalapril, un promédicament, est hydrolysé en énalaprilate, un métabolite actif qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Cependant, chez les patients traités avec l'énalapril et un diurétique thiazidique, le taux de potassium sérique demeure essentiellement inchangé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

**Hydrochlorothiazide :** L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui modifie les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux. Il augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales. La natriurèse peut s'accompagner d'une déplétion en potassium et en bicarbonate. Bien que ce composé soit essentiellement un salurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, et cet effet pourrait être spécifique aux tubules rénaux. Il ne semble pas que sa concentration dans les érythrocytes et dans le cerveau soit suffisante pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

### Pharmacodynamie

#### **Énalapril**

L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement avec l'énalapril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril, l'effet antihypertensif commence à se faire sentir en une heure et la réduction maximale de la tension

artérielle s'observe entre la 4<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> heure. Il a été démontré qu'après l'administration des doses recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, cet effet peut décroître vers la fin de l'intervalle entre les doses (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans certains cas, plusieurs semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une réduction des résistances vasculaires périphériques et d'une augmentation du débit cardiaque, avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. À la suite de l'administration d'énalapril, on a observé une augmentation du flux sanguin rénal; le débit de filtration glomérulaire est généralement demeuré inchangé.

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

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

**L'hydrochlorothiazide** est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être utilisé seul ou associé à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'affecte pas la tension artérielle normale.

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

### Pharmacocinétique

**Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'énalaprilate chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 10 mg d'énalapril par voie orale**

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

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

**Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide chez des volontaires en bonne santé ayant reçu une dose de 25 mg d'hydrochlorothiazide par voie orale**

	<b>C<sub>max</sub> ng/mL</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-36</sub> (ng•h/mL)</b>	<b>Clairance rénale (mL/min)</b>	<b>Volume de distribution (L/kg)</b>
<b>Dose unique moyenne</b>	127	5,6 à 14,8	978	257	0,83



## Énalapril

**Absorption :** Administré par voie orale, l'énalapril est rapidement absorbé et le pic de concentration sérique de l'énalapril est obtenu en moins d'une heure. L'élimination urinaire de l'énalapril a montré que son taux d'absorption est d'environ 60 %.

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

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

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

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

## Hydrochlorothiazide

**Absorption :** L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité après l'administration par voie orale est d'environ 65 % à 75 %. Le pic de concentration de l'hydrochlorothiazide a été atteint environ deux heures après l'administration.

**Distribution :** L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel. Le volume de distribution apparent de l'hydrochlorothiazide est de 0,83 L/kg.

**Métabolisme :** L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

**Excrétion :** L'hydrochlorothiazide est rapidement éliminé par le rein. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures tandis que les concentrations plasmatiques peuvent être décelées pendant un minimum de 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en moins de 24 heures.

## Énalapril – hydrochlorothiazide

L'administration simultanée d'énalapril et d'hydrochlorothiazide n'a que peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de l'un et de l'autre médicament. Le comprimé de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a la même biodisponibilité que les deux principes actifs administrés

simultanément.

### **Populations et situations particulières**

**Enfants :** L'efficacité et le profil d'innocuité de ce médicament n'ont pas été établis chez les enfants.

**Race :** L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

**Insuffisance rénale :** Le métabolisme et l'excrétion de l'énalapril et de l'énalaprilate chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sont comparables à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le débit de filtration glomérulaire se situe au-dessus de 30 mL/min (0,50 mL/s). Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 mL/min ( $\leq 0,50$  mL/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre peut être retardé. À ce niveau d'insuffisance rénale, la demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'énalaprilate est dialysable à un taux de 62 mL/min (1,03 mL/s).

### **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 5 mg/12,5 mg : Chaque comprimé vert, biconvexe, en forme de capsule carrée, sans rainure renferme 5 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, et porte l'inscription « 5/12.5 » gravée sur un côté et ne porte aucune inscription sur l'autre. Les comprimés sont offerts en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 10 mg/25 mg : Chaque comprimé rouille, ovale, biconvexe, portant une rainure renferme 10 mg de maléate d'énalapril et 25 mg d'hydrochlorothiazide, et porte l'inscription « 10 » séparée par une rainure « 25 » sur un côté et ne porte aucune inscription sur l'autre. Les comprimés sont offerts en bouteilles de 100 comprimés.

#### **Composition**

En plus des ingrédients actifs, l'énalapril et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose anhydre et stéarate de zinc. Chaque comprimé à 5 mg/12,5 mg renferme également AD&C bleu no 2 et de l'oxyde de fer jaune, et chaque comprimé à 10 mg/25 mg contient aussi de l'oxyde de fer rouge.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénominations communes :	Maléate d'énalapril	Hydrochlorothiazide
Noms chimiques :	L-proline, 1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, (Z)-2- butènedioate (1:1)	Dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1
Formules moléculaires :	$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
Poids moléculaires :	492,53	297,74
Formules développées :		
Propriétés physicochimiques :	<p>Le maléate d'énalapril se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé et possède un point de fusion qui se situe environ à 143 °C ou 144 °C. Il est modérément soluble dans l'eau (pH de 3,4), soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol et le diméthylformamide. Les valeurs de pKa<sup>1</sup> et de pKa<sup>2</sup> de la molécule de base sont respectivement de 3,0 et de 5,4.</p>	<p>L'hydrochlorothiazide est une substance cristalline inodore blanche ou blanchâtre, peu soluble dans l'eau, mais qui se dissout facilement dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, dans de la n-butylamine et dans du diméthylformamide. Il est modérément soluble dans le méthanol et insoluble dans l'éther, le chloroforme et les acides minéraux dilués.</p>

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption de l'énalapril et de l'hydrochlorothiazide ont été comparés après l'administration d'une dose orale unique d'Enalapril Maleate/HCTZ (maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide) en comprimés à 10 mg/25 mg et de Vaseretic® (énalapril sodique/hydrochlorothiazide) en comprimés à 10 mg/25 mg chez 24 volontaires. Les résultats des données d'observation pour les deux analytes (énalapril et hydrochlorothiazide) sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

**Tableau – Résumé des données de biodisponibilité comparative**

<p style="text-align: center;">Énalapril (Une dose unique d'énalapril/hydrochlorothiazide : 1 comprimé à 10 mg/25 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique<sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV en %)</p>				
Paramètre	Enalapril Maleate/HCTZ (maléate d'énalapril/ hydrochlorothiazide) en comprimés*	Vaseretic® (énalapril sodique/ hydrochlorothiazide) en comprimés †	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>#</sup>	Intervalle de confiance <sup>#</sup>
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	122,269 124,971 (23)	125,996 127,956 (19)	97,0	92,1 – 102,3
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	123,414 126,098 (22)	128,506 130,679 (18)	96,0	91,1 – 101,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	75,034 76,699 (22)	75,841 76,951 (18)	98,9	94,2 – 103,9
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	0,85 (26)	0,89 (22)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	2,13 (44)	2,41 (44)		
<p>§ Moyenne arithmétique (CV en %) seulement.  <sup>#</sup> D'après la moyenne des moindres carrés.  <sup>†</sup> Les comprimés Vaseretic® sont fabriqués par Merck Frosst Canada Ltée (Canada) et ont été achetés au Canada.  <sup>*</sup> Les comprimés Enalapril Maleate/HCTZ sont fabriqués par AA Pharma Inc. (Canada).</p>				

**Tableau – Résumé des données de biodisponibilité comparative**

Hydrochlorothiazide (Une dose unique d'énalapril/hydrochlorothiazide : 1 comprimé à 10 mg/25 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique <sup>#</sup> Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Enalapril Maleate/HCTZ (maléate d'énalapril/ hydrochlorothiazide) en comprimés*	Vaseretic® (énalapril sodique/ hydrochlorothiazide) en comprimés <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>#</sup>	Intervalle de confiance <sup>#</sup>
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	962,64 977,10 (18)	967,83 992,16 (22)	99,5	93,5 – 105,8
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1 017,55 1 033,48 (18)	1 026,02 1 050,77 (22)	99,2	93,5 – 105,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	133,58 135,82 (19)	137,07 143,23 (31)	97,5	89,3 – 106,3
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,31 (35)	2,23 (46)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	9,38 (8)	9,57 (10)		
<sup>§</sup> Moyenne arithmétique (CV en %) seulement. <sup>#</sup> D'après la moyenne des moindres carrés. <sup>†</sup> Les comprimés Vaseretic® sont fabriqués par Merck Frosst Canada Ltée (Canada) et ont été achetés au Canada. * Les comprimés Enalapril Maleate/HCTZ sont fabriqués par AA Pharma Inc. (Canada).				

**Tableau6– Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier**

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)
2951	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (24 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg, deux fois par jour ou HCTZ à 25 mg, deux fois par jour ou Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, deux fois par jour Dose augmentée à 2	546 (Énalapril = 221, HCTZ = 222 et énalapril/HCTZ = 103)	21 à 65 ans

		comprimés, deux fois par jour après 4 semaines si la TAD était $\geq 90$ mmHg. Durée totale du traitement : 8 semaines		
16	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (6 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, une fois par jour ou Propranolol à 40 mg/HCTZ à 25 mg, deux fois par jour Dose augmentée après 4 et 8 semaines si la TAD était $> 85$ mmHg. Durée totale du traitement : 12 semaines	151 (Énalapril/HCTZ = 76 et propranolol/HCTZ = 75)	20 à 68 ans

HCTZ = hydrochlorothiazide

## Résultats de l'étude

**Tableau 7 – Résultats de l'étude 2951 auprès de patients hypertendus**

Paramètres principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril/HCTZ	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril seul	Valeur associée et signification statistique pour l'HCTZ seul
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 4 semaines	-19,9*,+	-11,4	-11,4
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 8 semaines	-21,4*,+	-11,5	-13,2

\*,+ Variation significativement plus importante que celle observée avec l'HCTZ et l'énalapril, respectivement ( $p < 0,01$ )

**Tableau 8 – Résultats de l'étude 16 auprès de patients hypertendus**

Paramètres principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril/HCTZ	Valeur associée et signification statistique pour le témoin actif/HCTZ
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 4 semaines	-14,4	-12,6

Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 8 semaines	-14,9	-13,6
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 12 semaines	-16,8	-16,5

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Maléate d'énalapril

#### Mode d'action

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administ ration	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague-Dawley	12 animaux d'expérience 6 témoins	orale	10 mg/kg/jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 79 % en 7 jours et de 140 % en 14 jours
	Beagles mâles	3 chiens	orale	10 mg/kg durant 7 ou 14 jours (selon le cas)	Augmentation de l'ECA de 30 % en 7 jours et de 48 % en 14 jours
		3 chiens	orale	30 mg/kg/jour durant 3 jours	Augmentation de l'ECA de 1,5 fois
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des rats et des chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats mâles Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	I.V. orale	3, 10, 30 mcg/kg 0,1; 0,3; 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE <sub>50</sub> est de 14,0 mcg/kg par voie i.v. et de 0,29 mg/kg par voie orale
	Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	I.V.	30, 130, 430, 1 430 mcg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine. La DE <sub>50</sub> est de 6,4 mcg/kg pour l'énalaprilate et de 278 mcg/kg pour le maléate d'énalapril

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

### Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez des rats carencés en sodium	Rats mâles Sprague-Dawley	6 rats par groupe et au moins 8 groupes de traitement	orale	Énalapril : 1 à 10 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution de la tension systolique proportionnelle à la dose durant 3 heures ou plus.
Effet chez des rats dont l'hypertension est d'origine rénale (technique de Grollman)	Rats mâles Sprague-Dawley	6 à 8 rats dans la plupart des groupes de traitement	orale	Énalapril : 3,0 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution moyenne de la tension systolique de ≈ 20 mmHg et une légère tachycardie.
Rapport entre le blocage de l'angiotensine I et la baisse de la tension artérielle chez des rats spontanément hypertendus, des rats atteints d'hypertension rénale, des chiens atteints d'hypertension rénale et des chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague-Dawley; chiens bâtards normotendus	Au moins 4 ou 5 rats par groupe et au moins 3 chiens par groupe	orale	Énalapril : 0,1 à 3 mg/kg	La période de diminution de la tension artérielle 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 d'administration	Dose	Résultats
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez des chiens	Chiens bâtards	4 par groupe	orale	1,0 mg/kg, 2 fois par jour durant 3 jours	Aucune aggravation de l'insuffisance rénale aiguë.
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	16 au minimum	orale	5 mg/kg	La moelle épinière et le cerveau des hamsters mâles et femelles n'ont présenté aucune trace de radioactivité.



### Maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide

Chez des rats spontanément hypertendus, non anesthésiés (7 à 8 animaux par groupe), l'administration orale d'énalapril seul à la dose de 3,0 mg/kg, 2 fois par jour, durant 3 jours consécutifs, a réduit de 10 à 15 mm Hg la tension artérielle moyenne. Une baisse plus importante de la tension artérielle moyenne de l'ordre de 20, 41 et 34 mmHg (par rapport aux valeurs initiales du jour 1) a été observée au cours d'une expérience similaire de 3 jours avec l'administration conjointe d'énalapril et d'hydrochlorothiazide à des doses orales de 3 mg/kg/jour et de 50 mg/kg/jour, respectivement.

On a constaté une réponse antihypertensive d'intensité similaire chez des chiens hypertendus atteints de périnéphrite chronique lorsqu'on a administré simultanément une dose orale de 10 mg/kg d'énalapril et une dose orale de 15 mg/kg d'hydrochlorothiazide.

Dans une étude portant sur la fonction rénale effectuée chez des chiens conscients (6 chiens par groupe), l'association d'énalapril à la dose de 3 mg/kg et d'hydrochlorothiazide à des doses de 0,1; 0,3 et 1,0 mg/kg, administrées par voie orale pendant 3 jours, n'a entraîné aucun effet synergique des deux composants sur l'excrétion urinaire du sodium.

Lorsqu'on a administré des doses orales d'hydrochlorothiazide à raison de 10 mg/kg en association avec des doses successives d'énalapril de 3, 10 et 30 mg/kg, seule l'association de 10 mg/kg d'hydrochlorothiazide et de 10 ou 30 mg/kg d'énalapril pendant 3 jours a produit des augmentations de l'excrétion de sodium supérieures à la somme des effets de l'hydrochlorothiazide et de l'énalapril. On a observé une baisse du taux de potassium plasmatique à des doses orales de 3 et de 10 mg/kg, mais non à la dose de 30 mg/kg.

L'administration concomitante, par voie orale, de 30 mg/kg d'énalapril et de 10 mg/kg d'hydrochlorothiazide a multiplié par 16 l'activité rénine plasmatique.

## TOXICOLOGIE

### Maléate d'énalapril – Toxicité aiguë – Valeurs de la DL<sub>50</sub>

Voie d'administration	Espèce	Sexe	MSDRL <sup>a</sup>	NMB/RL <sup>b</sup>
Orale	souris	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	rat	mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	souris	mâle	-	900 mg/kg
		femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	rat	mâle	-	950 mg/kg
		femelle	-	850 mg/kg

Sous-cutanée	souris	mâle	-	1 150 mg/kg
		femelle	-	1 500 mg/kg
	rat	mâle	-	1 750 mg/kg
		femelle	-	1 400 mg/kg

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

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

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

### **Toxicité subaiguë et toxicité chronique**

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>À toutes les doses</b> Légère diminution du gain pondéral.</p> <p><b>À 30 et 90 mg/kg/jour</b> Élévation de l'azote uréique sanguin reliée à la dose chez les rats mâles.</p>
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>À toutes les doses</b> Légère diminution du gain pondéral et du sodium sérique, légère augmentation du potassium sérique. Légère élévation du poids des reins et diminution du poids du cœur.</p> <p><b>À 30 et 90 mg/kg/jour</b> Augmentation de l'azote uréique sanguin en fonction de la dose administrée.</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	<p><b>Sacrifice après 6 mois d'étude</b> Les rats mâles qui avaient reçu 90 mg/kg/jour présentaient un plus grand poids rénal que les animaux témoins (<math>p \leq 0,05</math>).</p> <p><b>Après un an d'étude</b> Diminution du gain pondéral (7 % à 19 %) reliée à la dose. Élévation des taux d'azote uréique sanguin reliée à la dose chez les mâles qui avaient reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 ml, respectivement). Trois rats femelles à qui l'on avait donné de fortes doses ont présenté des taux élevés d'azote uréique sanguin. Les taux de potassium sérique ont augmenté (0,1 à 0,8 mEq/l) chez les rats mâles à la dose maximale. On a constaté que chez les rats mâles qui avaient reçu 90 mg/kg/jour, le poids des reins était significativement supérieur (<math>p \leq 0,05</math>) à celui des animaux témoins.</p>
Rat	1 mois	20 M + 20 F	orale	0, 90 et 90 avec une solution salée comme boisson	<p><b>Sans solution salée complémentaire</b> Gain pondéral inférieur (8 % à 19 %); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à 62,8 mg/100 mL).</p> <p><b>Avec une solution salée complémentaire</b> Gain pondéral et taux d'azote uréique sanguin semblables à ceux des animaux témoins.</p>
Rat (carencé en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	orale	0, 90	Une potentialisation marquée de la toxicité qui s'est manifestée par la mort, une perte de poids, une augmentation importante des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium, ainsi que par une dégénérescence des tubules rénaux.

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Beagle	1 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduite à 60 mg	<b>À 30 mg</b> Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux (4 doses seulement).  <b>À des doses élevées</b> 6/6 : morts (après 7 à 12 jours). Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium; diminution du sodium et des chlorures sériques; dégénérescence des tubules rénaux et augmentation des graisses hépatocellulaires.
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<b>À toutes les doses</b> Légère diminution du sodium sérique.  <b>À 30 mg</b> 2/6 : morts Élévation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.  <b>À 90 mg</b> 5/6 : morts Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose sérique, de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines et du potassium. Diminution des chlorures sériques; dégénérescence tubulaire rénale; augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.
Beagle	1 an	5 M + 5 F	orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 60 avec ou sans solution Salée complémentaire	<b>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</b> 3/6 : morts 4/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin 3/6 : diminution des chlorures sériques, élévation de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium 1/6 : augmentation des phosphatases alcalines

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					<p>1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1<sup>er</sup> animal mort)  5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères)</p> <p><b>Chiens traités ayant reçu la solution salée</b>  0/6 : mort  3/6 : élévation des taux d'azote uréique sanguin  1/6 : nécrose très légère des tubules rénaux et vacuolisation modérée des cellules tubulaires</p>
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 90 avec ou sans solution salée complémentaire	<p><b>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</b>  6/6 : morts  6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et de l'ALAT  5/6 : augmentation de l'ASAT  2/6 : augmentation du potassium sérique  5/6 : dégénérescence marquée des tubules rénaux  1/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux  6/6 : atrophie légère, modérée ou marquée du thymus  3/6 : ulcération de l'œsophage distal  2/6 : lésions de la muqueuse buccale</p> <p><b>Chiens traités ayant reçu la solution salée</b>  2/6 : morts  6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine  3/6 : augmentation de l'ASAT et de l'ALAT  0/6 : élévation du potassium  2/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux  4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux  4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus  3/6 : lésions hépatiques</p>

## Études sur la tératogénèse

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	20 F	0, 10, 30, 90	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 20 <sup>e</sup> jour de lactation	<p><b>À toutes les doses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution du gain pondéral de la mère du 15<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour</li> <li>- retard de croissance relié à la dose de la génération F1 durant la lactation</li> </ul> <p><b>À 90 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le poids moyen, par portée, des rats d'un jour était significativement inférieur à celui des animaux témoins</li> </ul>
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200 100 + solution salée 200 + solution salée	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Diminution du gain pondéral de la mère chez les rats recevant 100 et 200 mg/kg/jour sans apport complémentaire de solution salée. Aucun effet défavorable sur la reproduction attribuable au traitement ni d'effet tératogène dans aucun des groupes
Rat (CLEA Japan Inc-JCL:SD)	25 F	0, 12, 120, 1 200 1 200 + solution salée	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	<p><b>Rats traités n'ayant pas reçu de solution salée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution significative du gain pondéral moyen de la mère, à toutes les doses</li> </ul>
				<p><b>À 1 200 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diminution légère mais significative du poids fœtal</li> <li>- augmentation du nombre de fœtus présentant une modification squelettique au niveau de la 14<sup>e</sup> côte</li> <li>- diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales</li> </ul> <p><b>Rats traités ayant reçu une solution salée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun signe de toxicité sur la mère ou sur le fœtus</li> </ul>
Lapin (albinos de Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution salée)	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	<p><b>À 3 et 10 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun effet secondaire attribuable au traitement sur la reproduction ni d'effet tératogène</li> </ul>

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
				<p><b>À 30 mg/kg/jour</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 morts</li> <li>- diminution de l'ingestion de nourriture et d'eau</li> <li>- augmentation significative du nombre moyen de résorptions fœtales par portée</li> <li>- 2 avortements</li> <li>- aucun effet tératogène n'a été observé</li> </ul>

### Études sur la reproduction et le développement postnatal

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

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
				augmentation de la mortalité chez les rats F1, à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.

### **Études sur la mutagenèse**

On n'a observé aucun effet mutagène attribuable à l'énalapril au cours d'une série de tests comprenant l'épreuve d'Ames, une épreuve de mutagenicité microbienne avec ou sans activation métabolique, l'épreuve sur la réparation de l'ADN (Rec-Assay), le test d'échange des chromatides sœurs effectué sur des cultures de cellules de hamster chinois (jusqu'à 20 mg/mL) et le test du micronucléus réalisé avec des souris.

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

### **Études sur la carcinogénèse**

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

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

### **Hydrochlorothiazide**

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérigène de l'hydrochlorothiazide se sont révélés incohérents chez les rats et les souris. En effet, on a observé des données probantes contradictoires liées à des cas d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée. De plus, des cas de phéochromocytome surrénalien ont été signalés lors d'une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données probantes actuelles ne permettent pas de déterminer si l'hydrochlorothiazide a un effet cancérigène chez l'animal.

Le potentiel mutagène du médicament a été évalué dans le cadre d'une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Certains résultats positifs ont été obtenus lors des tests *in vitro*. Cependant, toutes les études *in vivo* ont obtenu des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les rayons UVA *in vitro* et dans la peau des souris après un traitement oral. On a donc conclu que même s'il n'existe pas de potentiel mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait accroître les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

### **Maléate d'énalapril – hydrochlorothiazide**

Une dose orale d'énalapril (14-211 mg/kg) administrée une heure avant le traitement a entraîné une baisse de la DL<sub>50</sub> de l'hydrochlorothiazide de 479-551 mg/kg à 390-353 mg/kg. Il s'agissait d'une faible modification, à des doses non significatives sur le plan clinique. L'administration



préalable de 900 mg/kg d'hydrochlorothiazide par voie orale chez les souris n'a eu aucun effet sur la toxicité aiguë de l'énalapril administré par voie orale.

## RÉFÉRENCES

- 1) Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH, Ferber F, Abrams WB, Gavras H, Brunner HR. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-670.
- 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;14:363-368.
- 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;4:966-972.
- 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;11:461-467.
- 5) Cleary JD, Taylor JW. Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor, *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20(3):177-186.
- 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;291:1309-1312.
- 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):1154-1159.
- 8) Gavras H, Waeber B, Gavras I, Biollaz J, Brunner HR, Davies RO. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet* 1981;ii:543-547.
- 9) 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. éd., Excerpta Medica, Amsterdam 1983;52-57.
- 10) Hodsmann GP, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. Converting-enzyme inhibitor enalapril (MK421) in treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 1982;285:1697-1699.

- 11) Hodsman, G.P.; et al. Enalapril (MK421) 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* 1983;1(Suppl. 1):109-117.
- 12) 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. I):184-191.
- 13) Larochelle P, Carruthers SG, Krip G. Comparison of monotherapy with enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. *Can Med Assoc J* 1987;(37):803-808.
- 14) McNabb WR, Brooks BA, Noormohamed F, Lant AF, Gomez HJ, Cirillo VJ, Hichens M, Bolognese JA. The effect of enalapril on serum prolactin. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:752-754.
- 15) Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK421 (enalapril) and MK521. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:347-355.
- 16) Wilkins LA, Dustan HP, Walker FJ, Oparil S. Enalapril in low-renin essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34(3):297-302.
- 17) Monographie de VASERETIC<sup>®</sup> (énalapril et hydrochlorothiazide) en comprimés. Merck Canada Inc. Date de révision : Juin 25, 2013 (numéro de la demande : 163336).

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

<sup>Pr</sup>ENALAPRIL MALEATE/HCTZ

comprimés de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide, USP

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre ENALAPRIL MALEATE/HCTZ et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, et demandez-leur s'il y a de nouveaux renseignements sur ENALAPRIL MALEATE/HCTZ.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ réduit l'hypertension.

##### Effets de ce médicament :

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ est une combinaison de deux médicaments, soit l'énalapril et l'hydrochlorothiazide.

L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître facilement les inhibiteurs de l'ECA, car le nom de leur ingrédient médicamenteux se termine en « **PRIL** ». Ils réduisent la tension artérielle. L'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui élimine l'eau), soit un médicament qui augmente la fréquence des mictions. Ces médicaments abaissent la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il **aide à la maîtriser**. Il est donc important de continuer à prendre ENALAPRIL MALEATE/HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre ENALAPRIL MALEATE/HCTZ dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à l'énalapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament.
- Vous êtes allergique à tout dérivé des sulfamides; la plupart d'entre eux contiennent un

ingrédient médicamenteux dont le nom se termine en « **MIDE** ».

- Vous avez eu une réaction allergique (œdème angioneurotique) avec un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler à la prise de tout inhibiteur de l'ECA (tout médicament appartenant à la même classe que le maléate d'énalapril), ou sans cause apparente. Si c'est le cas, assurez-vous d'en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire : Il existe un risque accru de réaction allergique héréditaire. Ce type de réaction est déclenché par différents facteurs, dont une chirurgie, la grippe ou des interventions dentaires.
- Vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous prenez déjà un médicament antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ) et vous êtes atteint de diabète ou de maladie rénale.
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé.
- Vous allaitez. ENALAPRIL MALEATE/HCTZ est excrété dans le lait maternel.
- Vous avez l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit en lactase de Lapp
  - Syndrome de malabsorption du glucose-galactose
 (c'est parce que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux que renferment les comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ).

##### Les ingrédients médicinaux :

Maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide.

##### Les ingrédients non médicinaux :

Lactose anhydre, stéarate de zinc

Les comprimés contiennent également :

Comprimés à 5/12,5 mg : FD&C bleu n° 2 et oxyde de fer jaune.

Comprimés à 10/25 mg : oxyde de fer rouge.

##### Les formes posologiques :

Comprimé à 5/12,5 mg (vert) et à 10/25 mg (rouille)

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement par ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

AVANT d'utiliser ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, vous devez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'un des médicaments qui abaissent la tension artérielle ou à la pénicilline;
- vous êtes atteint d'asthme bronchique;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre les piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie hépatique ou rénale;
- vous êtes atteint de lupus ou de la goutte;
- vous êtes sous dialyse;
- vous êtes déshydraté ou présentez une transpiration, une diarrhée ou des vomissements excessifs;
- vous consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de produit qui élimine l'eau);
- vous suivez un régime à faible teneur en sel;
- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ), qui réduit l'hypertension. Son utilisation en concomitance avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ n'est pas recommandée;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA parce que le nom de son ingrédient médicinal se termine en « **SARTAN** »;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez été atteint d'un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous avez plus de chances de présenter un cancer de la peau, car vous avez une peau de

couleur pâle, vous subissez facilement des coups de soleil ou vous prenez des médicaments pour supprimer vos réactions immunitaires.

**Risque de cancer de la peau :**

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ renferme de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez ENALAPRIL MALEATE/HCTZ depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Lors de votre traitement par ENALAPRIL MALEATE/HCTZ :

- Vérifiez régulièrement que votre peau ne présente pas de nouvelles lésions. Examinez les zones les plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (FPS d'au moins 30) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.
- Pendant le traitement, communiquez immédiatement avec votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou à la lumière UV, ou en cas d'apparition d'une lésion cutanée inattendue (comme une masse, une bosse, une plaie ou une plaque).

**L'hydrochlorothiazide, un ingrédient d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, peut causer des troubles oculaires d'apparition subite :**

- **Myopie** : perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite.
- **Glaucome** : hausse de la pression oculaire, douleur oculaire. En l'absence de traitement, il peut causer la perte permanente de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, et ils peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement.

Pendant votre traitement par ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, vous pouvez devenir sensible au soleil. Vous devez réduire au minimum votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous connaissiez votre réaction au traitement.

Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, assurez-vous de dire au médecin ou au dentiste que vous prenez ENALAPRIL MALEATE/HCTZ.

**Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine :** Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à ENALAPRIL MALEATE/HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

Il faut savoir que les patients de race noire ont un risque accru d'avoir des réactions de type « œdème angioneurotique » aux inhibiteurs de l'ECA comme ENALAPRIL MALEATE/HCTZ.

### **INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT**

Interactions médicamenteuses graves L'utilisation du lithium en concomitance avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ n'est pas recommandée.

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants sont susceptibles d'interagir avec ENALAPRIL MALEATE/HCTZ :

- L'adrénocorticotrope (ACTH) utilisée pour traiter le syndrome de West.
- Alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments puissants contre la douleur). Ils peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements lorsque vous vous levez d'une position couchée ou assise.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Médicaments contre le cancer, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux.
- Résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le taux de cholestérol.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.

- Corticostéroïdes utilisés pour le traitement de la douleur articulaire et de l'enflure.
- Digoxine, un médicament pour le cœur.
- Médicaments ralentissant ou accélérant la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase, probénécide).
- Lithium utilisé pour le traitement d'un trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib.
- Médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments potassiques ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium.
- Certains médicaments contre la douleur et l'arthrite, y compris les traitements à base d'or.
- Médicaments antihypertenseurs, y compris des diurétiques (« produits qui éliminent l'eau »), des produits contenant de l'aliskirène (p. ex. RASILEZ), ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Myorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ ne doit pas être utilisé comme traitement initial. Avant l'administration d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, il faut d'abord établir la posologie optimale des deux composants (l'énalapril et l'hydrochlorothiazide). Si votre posologie correspond à celles d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, votre médecin pourra vous prescrire ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à prise unique quotidienne (et non les médicaments sous forme de deux comprimés distincts).

Prenez ENALAPRIL MALEATE/HCTZ selon les directives de votre médecin. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ peut être pris avec ou sans aliments. Si ENALAPRIL MALEATE/HCTZ vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Il n'est pas conseillé de séparer en deux les comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 10 mg/25 mg.

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Dose maximale :

- quatre comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 5/12,5 mg par jour
- OU**
- deux comprimés ENALAPRIL MALEATE/HCTZ à 10/25 mg par jour

**Surdose :**

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre votre dose quotidienne, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. **Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.**

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Étourdissements
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Dépression, confusion, nervosité, difficulté à dormir
- Toux
- Éruption cutanée
- Maux de tête
- Douleur abdominale, maux d'estomac, diminution de l'appétit, sécheresse de la bouche, constipation, diarrhée, nausées et vomissements
- Douleurs musculaires
- Mal de gorge
- Impuissance, dysfonction érectile
- Picotements de la peau
- Bourdonnement d'oreilles (acouphène)

La dose initiale peut causer une plus grande baisse de la tension artérielle que celle qui surviendra sous l'effet d'un traitement continu. Cette baisse peut se manifester par des évanouissements ou des étourdissements, et il vous sera peut-être utile de vous allonger.

**Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient grave.**

ENALAPRIL MALEATE/HCTZ peut modifier les résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale		
		Uniquement si l'effet est sévère	Tous les cas	
<b>Fréquents</b>	<b>Hypotension :</b> des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir lorsque vous vous levez d'une position couchée ou assise.	√		
	<b>Diminution ou augmentation des taux de potassium dans le sang :</b> pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général.		√	
	Douleur thoracique		√	
	Troubles respiratoires, essoufflement		√	
	<b>Cancer de la peau autre que le mélanome :</b> masse ou plaque de couleur anormale sur la peau qui persiste après quelques semaines et change lentement. Les masses cancéreuses sont rouges/roses et fermes. Elles se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
<b>Peu fréquents</b>	<b>Réactions allergiques :</b> éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres, des yeux, du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler.			√
	<b>Œdème angioneurotique :</b> démangeaisons, urticaire, enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge.			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Uniquement si l'effet est sévère	Tous les cas	
des mains, des chevilles ou des pieds, difficulté à respirer ou à avaler.			
<b>Troubles rénaux :</b> diminution du nombre de mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
<b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Élévation du taux de sucre dans le sang :</b> besoins fréquents d'uriner, soif et faim	√		
<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier		√	
<b>Rares</b>			
<b>Faible nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe (malaise, douleur musculaire, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit)		√	
<b>Faible nombre de plaquettes :</b> ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
<b>Très rares</b>			
<b>Épidermolyse bulleuse toxique :</b> desquamation grave de la peau, qui touche en particulier la bouche et les yeux			√
<b>Inconnus</b>			
<b>Crise cardiaque :</b> douleur thoracique, essoufflement			√
<b>Accident vasculaire cérébral :</b> faiblesse soudaine au niveau du visage et des bras, élocution anormale			√

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptômes/effets	Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Uniquement si l'effet est sévère	Tous les cas	
<b>Embolie pulmonaire :</b> respiration rapide et difficile, douleur thoracique à l'inspiration, et palpitations			√
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers			√
<b>Troubles oculaires :</b> – <b>Myopie :</b> perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite – <b>Glaucome :</b> hausse de la pression oculaire, douleur oculaire			√
<b>Anémie :</b> fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale persistante et s'aggravant en position couchée, nausées, vomissements		√	

*Il ne s'agit pas d'une liste d'effets secondaires complète; consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous présentez des effets secondaires inattendus lors de votre traitement par ENALAPRIL MALEATE/HCTZ.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez à une température contrôlée (entre 15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

**Gardez tous les médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation d'un produit de santé en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) – ce site vous informera



sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou

- téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

##### **Pour en savoir davantage au sujet d'ENALAPRIL MALEATE/HCTZ :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Vous pouvez obtenir ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou d'AA Pharma Inc. (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou en contactant AA Pharma Inc. par téléphone au 1-877-998-9097.

La présente notice a été préparée par AA Pharma Inc.,

Dernière révision : 4 juin 2019