

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrENALAPRIL MALEATE / HCTZ

(Comprimés de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés à 5 mg/12,5 mg et à 10 mg/25 mg, orale

USP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/diurétique

AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date d'approbation initiale :
28 décembre 2017

Date de révision :
10 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270203

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2023-05
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2023-05
2 CONTRE-INDICATIONS	2023-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-05

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 ENFANTS	4
1.2 PERSONNES ÂGÉES	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES	5
4.2 POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE	5
4.4 ADMINISTRATION.....	7
4.5 DOSE OUBLIÉE	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES	15
7.1.1 FEMMES ENCEINTES	15
7.1.2 FEMMES QUI ALLAIENT.....	15
7.1.3 ENFANTS	16
7.1.4 PERSONNES ÂGÉES.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES	16

8.2	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	16
8.3	EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS OBSERVÉS LORS DES ESSAIS CLINIQUES	17
8.4	RÉSULTATS ANORMAUX AUX ÉPREUVES DE LABORATOIRE : DONNÉES HÉMATOLOGIQUES, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES	18
8.5	EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS APRÈS LA COMMERCIALISATION DU PRODUIT	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.1	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES	20
9.2	APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.4	INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT	21
9.5	INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT	29
9.6	INTERACTIONS MÉDICAMENT-HERBE MÉDICINALE.....	29
9.7	INTERACTIONS MÉDICAMENT-ÉPREUVE DE LABORATOIRE.....	29
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE.....	29
10.1	MODE D'ACTION	29
10.2	PHARMACODYNAMIE.....	30
10.3	PHARMACOCINÉTIQUE.....	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14	ESSAIS CLINIQUES	35
14.1	ESSAIS CLINIQUES PAR INDICATION	35
14.2	ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE	37
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	39
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour lesquels ce traitement d'association par l'énalapril et l'hydrochlorothiazide est approprié.

Lors de l'administration d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, on doit tenir compte du risque d'angioœdème (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)).

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ n'est pas indiqué comme traitement initial.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité du maléate d'énalapril / hydrochlorothiazide n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes tirées d'études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à un ingrédient de sa préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- chez les patients qui ont des antécédents d'angioœdème lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
- chez les patients qui sont atteints d'un angioœdème héréditaire ou idiopathique;
- chez les patients présentant une anurie ou une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés du sulfamide en raison du composant hydrochlorothiazide;
- en association avec un médicament contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m²), en raison du composant énalapril (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)). Cette contre-indication s'applique à tous les IECA, y compris ENALAPRIL MALEATE / HCTZ;

- en association avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne pas administrer ENALAPRIL MALEATE / HCTZ dans les 36 heures suivant le passage à l'association sacubitril/valsartan ou l'abandon de ce traitement d'association, qui contient un inhibiteur de la néprilysine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse, les IECA peuvent causer des lésions au fœtus, et même entraîner sa mort. Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être interrompu dès que possible.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.
- L'association à dose fixe n'est pas destinée au traitement initial.
- Une attention particulière doit être accordée aux patients sous dialyse.
- Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés ENALAPRIL MALEATE / HCTZ à 10 mg/25 mg.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être déterminée au moyen d'un ajustement posologique de chaque composant. Si l'association à dose fixe correspond à la dose et à la fréquence posologique qui sont déterminées par cet ajustement, la prise en charge du patient peut alors être facilitée par l'administration d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Si pendant le traitement d'entretien il devait être nécessaire de modifier la posologie, on conseille alors d'utiliser chaque médicament séparément.

Une fois que la dose du patient a bien été ajustée au moyen des deux composants décrits ci-dessous, ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut être remplacé si la dose ajustée et le schéma posologique peuvent être obtenus avec l'association à dose fixe.

Les patients n'ont généralement pas besoin de doses supérieures à 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour, en particulier lorsque le médicament est administré en association avec des antihypertenseurs. Par conséquent, puisque chaque comprimé ENALAPRIL MALEATE / HCTZ contient 12,5 mg ou 25 mg d'hydrochlorothiazide (en association avec 5 mg ou 10 mg d'énalapril, respectivement), la dose quotidienne totale d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ 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 une maîtrise plus poussée de la tension artérielle est indiquée, des doses supplémentaires d'énalapril ou d'autres antihypertenseurs non diurétiques doivent être envisagées.

Pour l'énalapril administré en monothérapie, la dose initiale recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétiques est de 5 mg d'énalapril une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'intervalle posologique habituel de l'énalapril est de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule dose ou en deux doses fractionnées. Chez certains patients traités à raison d'une dose une fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. 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 avec l'énalapril seul, on peut ajouter un diurétique au traitement.

Chez les patients qui prennent déjà un diurétique, une hypotension symptomatique peut parfois survenir après l'administration de la dose initiale d'énalapril. Dans la mesure du possible, il faut interrompre l'administration du diurétique pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par l'énalapril, afin de réduire les risques d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)). Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée par l'énalapril seul, le traitement par un diurétique peut être repris.

Si l'administration du diurétique ne peut être interrompue, on doit administrer une dose initiale de 2,5 mg d'énalapril afin de détecter l'apparition éventuelle d'une hypotension excessive.

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les personnes âgées, la dose initiale d'énalapril doit être de 2,5 mg, car certains patients âgés peuvent être plus sensibles à l'énalapril que les patients plus jeunes.

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min), l'ajustement posologique habituel de chaque composant est nécessaire. La dose initiale recommandée d'énalapril, administré en monothérapie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, est de 5 mg; elle est de 2,5 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée.

Lorsqu'un traitement par un diurétique concomitant est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, il est préférable d'utiliser un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique avec l'énalapril. Par conséquent, ENALAPRIL MALEATE / HCTZ n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

Arrêt du traitement

En cas d'angioœdème, on doit interrompre rapidement l'administration d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et surveiller le patient de façon appropriée afin de s'assurer que les symptômes ont complètement disparu avant son départ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)).

Si l'azotémie et l'oligurie s'aggravent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, on doit cesser l'administration du diurétique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#)).

Si le patient présente une détresse respiratoire aiguë, le traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être interrompu et un traitement approprié doit être administré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil respiratoire](#)).

Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être interrompu dès que possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Femmes enceintes](#)).

Si une réaction de photosensibilité survient pendant un traitement par des médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Photosensibilité](#)).

4.4 Administration

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés ENALAPRIL MALEATE / HCTZ à 10 mg/25 mg.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, on doit l'aviser de prendre la dose suivante prévue à l'heure habituelle et de ne pas doubler la dose.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement d'un surdosage d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Le traitement est un traitement symptomatique et d'appoint. Le traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être interrompu et le patient doit être surveillé de près. Les mesures suggérées comprennent l'induction de vomissements ou le lavage gastrique, et la correction de la déshydratation, du déséquilibre électrolytique et de l'hypotension en suivant les procédures établies.

Énalapril : Les caractéristiques les plus marquantes d'un surdosage signalées à ce jour sont une hypotension marquée, se manifestant environ six heures après l'ingestion des comprimés et s'accompagnant d'un blocage du système rénine-angiotensine, et un état de stupeur. Des taux sériques d'énalaprilate 100 et 200 fois plus élevés que ceux habituellement observés après l'administration de doses thérapeutiques ont été signalés après l'ingestion de 300 mg et de 440 mg d'énalapril, respectivement. L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire](#)).

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution saline normale.

Hydrochlorothiazide : Les signes et les symptômes les plus fréquemment observés sont ceux causés par la déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et la déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si on a aussi administré un dérivé digitalique, l'hypokaliémie pourrait accentuer les arythmies cardiaques.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 5 mg / 12,5 mg	Bleu FD&C n° 2, lactose anhydre, oxyde de fer jaune et stéarate de zinc
	Comprimé à 10 mg / 25 mg	Lactose anhydre, oxyde de fer rouge et stéarate de zinc

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ en comprimés à 5 mg / 12,5 mg : Chaque comprimé vert, biconvexe, non rainuré et en forme de carré contient 5 mg de maléate d'énalapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide, portant l'inscription « 5/12.5 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ en comprimés à 10 mg / 25 mg : Chaque comprimé ovale, biconvexe, de couleur rouille et rainuré contient 10 mg de maléate d'énalapril et 25 mg d'hydrochlorothiazide, portant sur un côté les inscriptions « 10 » et « 25 » séparées par une rainure et aucune inscription sur l'autre. Offerts en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Angioœdème : De rares cas d'angioœdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte ou du larynx ont été signalés chez des patients traités par le maléate d'énalapril et l'hydrochlorothiazide. L'angioœdème peut survenir en tout temps au cours du traitement et menacer la vie du patient.

Dans de très rares cas, on a signalé des cas de décès causés par un angioœdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. Cependant, en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de causer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer rapidement un traitement approprié pouvant inclure de l'épinéphrine par voie sous-cutanée (0,3 mL à 0,5 mL en solution de 1:1 000) ou avoir recours à des mesures visant à dégager les voies respiratoires, si la situation l'exige.

Même dans les cas où l'enflure se limite à la langue, sans entraîner de détresse respiratoire, il

peut être nécessaire de prolonger la période d'observation du patient, car cette réaction peut menacer sa vie, et les traitements par des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants.

Chez les patients qui présentent un angioedème, l'administration d'autres doses est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On a signalé une incidence plus élevée des cas d'angioedème au cours du traitement par un IECA chez les patients de race noire que chez ceux d'autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'angioedème sans lien avec un traitement par un IECA peuvent présenter un risque accru d'angioedème lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients qui reçoivent en concomitance un IECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (p. ex. le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'angioedème. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

Les patients recevant en concomitance un IECA et un inhibiteur de la néprilysine peuvent présenter un risque accru d'angioedème (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

Les patients recevant en concomitance un IECA et un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (comme l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine) peuvent présenter un risque accru d'angioedème (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont utilisés en concomitance.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse : Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients sous dialyse réalisée au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités de façon concomitante par un IECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, angioedème, essoufflement et hypotension grave. Les antihistaminiques ne permettent pas de soulager les symptômes. Chez ces patients, on doit envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation : On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues mettant la vie en danger chez des patients traités par des IECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées quand l'administration de l'IECA était interrompue temporairement pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors de la reprise par inadvertance du traitement.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une aphérèse des LDL : Dans de rares cas, les patients

recevant des IECA lors d'une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions ont été évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IECA avant chaque aphérèse.

Cancérogénicité et mutagenèse

Dans certaines études épidémiologiques, on a signalé un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) (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 [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme possible lié à l'apparition d'un CPAM (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque de CPAM. 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 facteur de protection solaire [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 réduire le plus possible 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 CPAM (p. ex. peau pâle, antécédents familiaux ou personnels connus de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur en cours) (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension : Les patients chez qui on a instauré simultanément un traitement par l'énalapril et un traitement par un diurétique peuvent présenter une hypotension symptomatique (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

On a signalé 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 déplétion volémique 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 doit pas être utilisé comme traitement initial ou lorsqu'un changement de dose est nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant être associée à une oligurie ou une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou la mort. En raison du risque de chute de tension artérielle chez ces patients, on doit entreprendre

le traitement par l'énalapril sous surveillance médicale très étroite, généralement en milieu hospitalier. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose d'énalapril ou d'hydrochlorothiazide. Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Lorsqu'une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir une solution saline normale par perfusion intraveineuse. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration d'autres doses, généralement sans difficulté, une fois que la tension artérielle a augmenté grâce à l'expansion du volume.

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) : Des données probantes montrent que l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), comme le composant énalapril de l'association maléate d'énalapril / hydrochlorothiazide, ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), en concomitance avec de l'aliskirène, augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, 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) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide, en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). De plus, l'administration concomitante d'IECA, y compris le composant énalapril de l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements et de la fatigue peuvent parfois se produire, surtout au début du traitement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut donc faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Oreilles/nez/gorge

Toux : On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement par l'association maléate d'énalapril / hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose.

Cette possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Endocrinologie et métabolisme

Des mesures initiales et périodiques des taux d'électrolytes sériques doivent être réalisées à des intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre électrolytique.

Métabolisme : Chez certains patients, le traitement par des diurétiques thiazidiques peut entraîner une hyperuricémie ou précipiter un accès de goutte. Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser les taux sériques d'iode protidique sans qu'il y ait de signes de dysfonctionnement thyroïdien. On a démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion du magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent causer une augmentation légère et intermittente du taux de calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie cachée. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne. Des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques.

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose : Les IECA ont déjà causé une agranulocytose et une aplasie médullaire. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dans lesquels on ne peut exclure un lien de causalité avec l'énalapril. L'expérience actuelle avec le médicament montre que l'incidence est rare. Une surveillance périodique du nombre de globules blancs doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de collagénose vasculaire et de néphropathie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique), une augmentation des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus au cours de traitement par l'énalapril chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont disparu après l'arrêt de l'administration du médicament.

Lorsqu'un patient traité par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ présente des symptômes inexplicables (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)), surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à une série complète de tests de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. Le cas échéant, l'arrêt du traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être envisagé.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez des patients atteints de cirrhose ou de dysfonction

hépatique. ENALAPRIL MALEATE / HCTZ doit être administré avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, on devrait procéder à un bilan initial de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et surveiller de près la réponse au traitement et les effets métaboliques.

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie évolutive, car les moindres perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique pourraient précipiter 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 signalés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un IECA en concomitance, y compris l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

Ophthalmologie

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé :

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique entraînant une myopie aiguë transitoire ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une baisse de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire se produisant habituellement quelques heures à quelques semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de la vision permanente. Le premier traitement est l'arrêt du traitement par l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. On pourrait envisager un traitement médical ou chirurgical rapide si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque d'apparition d'un glaucome à angle fermé aigu peuvent comprendre des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie : Chez les patients qui subissent 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 réactivité à la tubocurarine.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a noté des modifications de la fonction rénale chez les personnes prédisposées. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle unilatérale dans le cas d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des médicaments qui inhibent ce système a été associé à l'apparition d'une oligurie ou d'une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les

patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait accroître le risque.

L'utilisation d'IECA, y compris le composant énalapril de l'association maléate d'énalapril/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 sévère (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)). Le traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ devrait comprendre une évaluation appropriée 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).

Azotémie : L'hydrochlorothiazide peut précipiter ou aggraver l'azotémie. Des effets cumulatifs du médicament peuvent apparaître chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Hyperkaliémie : Au cours d'essais cliniques portant sur l'énalapril en monothérapie, 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'hyperkaliémie était une cause d'interruption du traitement chez 0,28 % des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète et l'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride), de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium. Les suppléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique ou les succédanés de sel contenant du potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, avec prudence, et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car ils peuvent entraîner une augmentation significative de ce taux. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles. Si l'utilisation concomitante d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et de l'un des produits mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, ils doivent être utilisés avec prudence et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)).

Appareil respiratoire

De très rares cas graves de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), y compris de pneumonite et d'œdème pulmonaire, ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Un œdème pulmonaire apparaît généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comprennent les suivants : dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) après la prise d'hydrochlorothiazide.

Sensibilité/résistance

Réactions d'hypersensibilité : Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se produire chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

On a signalé la possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les IECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales.

L'utilisation des IECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associée à des affections fœtales et néonatales, notamment à des cas d'hypotension artérielle, d'hypoplasie crânienne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et de mort. Des cas d'oligoamnios ont aussi été signalés; ces cas, résultant probablement d'une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations craniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire.

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

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux IECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance 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. Le recours à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut s'avérer nécessaire pour neutraliser l'hypotension ou compenser l'insuffisance rénale. Cependant, l'expérience limitée de ces interventions 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 avec l'obtention d'un certain bienfait clinique et peut, en théorie, être éliminé par exsanguinotransfusion, bien qu'il n'existe aucune donnée sur cette intervention.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'énalapril et les diurétiques thiazidiques se retrouvent dans le lait maternel humain. L'utilisation d'IECA (ENALAPRIL MALEATE / HCTZ) n'est pas recommandée pendant

l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a pas autorisé d'indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans les essais cliniques menés auprès de 1 580 patients hypertendus, dont plus de 300 patients traités pendant un an ou plus, les effets indésirables les plus graves étaient les suivants : angioœdème (0,3 %), syncope (1,3 %) et insuffisance rénale (0,1 %).

Les effets indésirables cliniques les plus fréquents observés dans les essais contrôlés étaient les suivants : étourdissements (8,6 %), céphalées (5,5 %), fatigue (3,9 %) et toux (3,5 %).

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients traités par l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide dans le cadre d'essais contrôlés sont présentés ci-dessous.

Tableau 2 - Hypertension

	Pourcentage de patients dans les études contrôlées	
	Maléate d'énalapril/ hydrochlorothiazide (n = 1 580) Incidence (%)	Placebo (n = 230) Incidence (%)
Organisme entier		
Fatigue	3,9	2,6
Effets orthostatiques	2,3	0,0
Asthénie	2,4	0,9
Appareil cardiovasculaire		
Douleur à la poitrine	1,1	*
Syncope	1,3	*
Hypotension orthostatique	1,5	*
Palpitations	1,0	*
Peau		
Éruption cutanée	1,3	*
Appareil digestif		
Diarrhée	2,1	1,7
Nausées	2,5	1,7
Vomissements	1,6	*
Douleur abdominale	1,1	*
Appareil locomoteur		
Crampes musculaires	2,7	0,9
Système nerveux/psychiatrie		
Céphalées	5,5	9,1
Étourdissements	8,6	4,3
Paresthésie	1,1	*
Appareil respiratoire		
Toux	3,5	0,9
Appareil génito-urinaire		
Impuissance	2,2	0,5

* Aucune donnée disponible

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Appareil cardiovasculaire : hypotension, infarctus du myocarde, tachycardie

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

Audition : acouphène

Hématologie : anémie

Hypersensibilité : angiœdème

Métabolisme et nutrition : goutte

Appareil locomoteur : dorsalgie, arthralgie

Système nerveux/psychiatrie : insomnie, nervosité, somnolence, vertige

Appareil respiratoire : dyspnée

Peau : prurit, hyperhidrose, diaphorèse

Organes des sens : altération du goût

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Hyperkaliémie : (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#))

Créatinine et urée sanguine : Dans les essais cliniques contrôlés, de légères augmentations du taux d'urée sanguine et de créatinine sérique, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez environ 0,6 % des patients atteints d'hypertension essentielle traités par l'association maléate d'énalapril/hydrochlorothiazide.

Chez les patients ayant reçu l'énalapril en monothérapie, des augmentations du taux de créatinine sérique et d'urée sanguine ont été signalées chez environ 20 % des patients atteints d'hypertension rénovasculaire et chez environ 0,2 % des patients atteints d'hypertension essentielle.

Hémoglobine et hématoците : Des diminutions du taux d'hémoglobine et de l'hématoците (moyenne d'environ 0,34 g/100 mL et 1,0 vol./100 mL, respectivement) sont survenues fréquemment chez des patients hypertendus traités par l'énalapril, mais ont rarement été d'importance clinique. Dans les essais cliniques, moins de 0,1 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'une anémie.

Autres : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenues (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Effets indésirables signalés dans le cadre d'essais non contrôlés ou après la commercialisation :

D'autres effets indésirables graves survenus depuis la commercialisation du produit ou des effets indésirables survenus chez 0,5 % à 1 % des patients lors d'essais cliniques sont présentés ci-dessous en ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie :

Organisme entier

Réactions anaphylactoïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)), asthénie

Appareil cardiovasculaire

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

Appareil digestif

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

Système endocrinien

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Hématologie

Rares cas de neutropénie, de thrombocytopénie, d'anémie hémolytique et d'aplasie médullaire.

Métabolisme et nutrition

Goutte

Appareil locomoteur

Crampes musculaires, arthralgie.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Selon certaines études épidémiologiques, 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 pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (intervalle de confiance [IC] à 95 %; 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 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 1 000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Système nerveux/psychiatrie

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

Appareil respiratoire

Bronchospasme, rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, asthme, infection des voies respiratoires supérieures, infiltrats pulmonaires, pneumonite à éosinophiles, détresse respiratoire, pneumonite et œdème pulmonaire. Une détresse respiratoire aiguë a été signalée dans de très rares cas.

Peau

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

Organes des sens

Vision trouble, altération du goût, anosmie, acouphènes, conjonctivite, sécheresse des yeux, larmolement, déficience auditive.

Appareil génito-urinaire

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

On a signalé un complexe symptomatique pouvant comprendre l'ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : fièvre, sérosité, vasculite, myalgie/myosite, arthralgie/arthrite, présence d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir. Ces symptômes peuvent être réversibles à l'arrêt du traitement. Dans de très rares cas, un angioœdème intestinal a été signalé avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril.

Résultats des épreuves de laboratoire : hyponatrémie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de lithium et d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ n'est pas recommandée.
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), y compris le composant énalapril d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiquée.
- ENALAPRIL MALEATE / HCTZ est contre-indiqué en association avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne pas administrer ENALAPRIL MALEATE / HCTZ dans les 36 heures suivant le passage à l'association sacubitril/valsartan ou l'abandon de ce traitement d'association, qui contient un inhibiteur de la néprilysine

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité potentielles de l'interaction (c.-à-d. des médicaments contre-indiqués).

Tableau 3 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le taux de potassium sérique	T	L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride), de suppléments de potassium, de succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex. les produits contenant du triméthoprime) peut entraîner des augmentations du taux de	Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée, avec prudence, et en procédant à de fréquentes évaluations du taux de potassium sérique, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car ils peuvent entraîner une augmentation significative de ce taux. Si l'utilisation concomitante de l'association maléate

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		potassium sérique.	d'énalapril/hydrochlorothiazide et de l'un de ces agents est jugée appropriée, ils doivent être utilisés avec prudence et en procédant à de fréquentes évaluations du taux sérique de potassium. Les succédanés du sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec précaution.
Agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique		Les agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les agents de blocage ganglionnaires et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence. Les bêtabloquants produisent un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui de l'énalapril.	Effet : Les bêtabloquants produisent un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui de l'énalapril. Résultat clinique : Les agents qui ont un effet sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les agents de blocage ganglionnaires et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	É	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut se produire.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, en particulier lors de l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex. l'insuline conventionnelle et les hypoglycémiantes oraux)	EC	L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux de potassium sérique accroît	Surveiller la maîtrise de la glycémie, donner des suppléments de potassium, si nécessaire, pour maintenir les taux de potassium et ajuster la dose des antidiabétiques au besoin.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		l'intolérance au glucose.	
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. la guanéthidine, le méthyldopa, les bêtabloquants, les vasodilatateurs, les inhibiteurs calciques, les IECA, les ARA et les inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	É	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut entraîner une réduction de l'excrétion rénale d'agents cytotoxiques et favoriser leurs effets myélosuppresseurs.	L'état hématologique des patients qui reçoivent cette association doit être suivi de près. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Résines chélatrices des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine et le colestipol)	EC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit son absorption dans le tractus gastro-intestinal jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après celle de la résine chélatrice des acides biliaires réduit de 30 à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Administer le diurétique thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la résine chélatrice des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration constante. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Suppléments de calcium et de vitamine D	É	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium par les os.	Surveiller le taux de calcium sérique, particulièrement en cas d'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire d'arrêter la prise des suppléments de calcium ou de vitamine D ou d'en diminuer la dose.
Carbamazépine	É	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une déplétion électrolytique intensifiée, particulièrement une hypokaliémie, peut survenir.	Surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques causés par les diurétiques thiazidiques (p. ex. l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut provoquer des événements arythmiques mortels.	La prudence est de mise lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine en concomitance. Surveiller de près les taux d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Diurétiques	EC	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui viennent de commencer à en prendre, peuvent à l'occasion présenter une	Le risque d'effets hypotenseurs associé à l'énalapril peut être réduit au minimum en cessant la prise de diurétiques ou en augmentant l'apport en sel avant l'instauration du

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		baisse excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement par l'énalapril.	traitement par l'énalapril.
Médicaments qui modifient la motilité gastro-intestinale (p. ex. les anticholinergiques, comme l'atropine, et les agents procinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être augmentée par les anticholinergiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les médicaments procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) par des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène		L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA) .
Or		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		vomissements et une hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un IECA en concomitance, y compris l'énalapril.	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie induite 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.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose du médicament contre la goutte.
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité du lithium.	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si une telle utilisation est jugée nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller étroitement le taux de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2	EC	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2), peut diminuer l'effet antihypertenseur de l'énalapril. Chez certains	Si l'utilisation d'une association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		<p>patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une déplétion volémique, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement par un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un IECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont aussi été signalés. Cette association doit donc être administrée avec prudence chez cette population de patients. D'après la documentation médicale, le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, chez les patients présentant une maladie athérosclérotique établie, une insuffisance cardiaque ou un diabète avec atteinte des organes cibles, est associé à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie</p>	

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë), comparativement à l'utilisation d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.	
Amines vasopressives (p. ex. la norépinéphrine)	T	En présence de diurétiques thiazidiques, on pourrait observer une diminution de la réponse aux amines vasopressives, mais pas suffisante pour exclure leur utilisation.	
Probénécide		Le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est quelque peu réduit lorsqu'il est administré en concomitance avec du probénécide, sans toutefois que cela diminue la diurèse.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. le citalopram, l'escitalopram, la sertraline)	T, É	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Relaxants musculosquelettiques de la classe des curares, p. ex. le tubocurare	É	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains relaxants musculosquelettiques, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additionnelle. Une augmentation du taux de topiramate sérique induite	Surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		par les diurétiques thiazidiques est possible.	
Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) (p. ex. l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine)	É	Les patients qui prennent un traitement concomitant par un inhibiteur de la DPP-4 peuvent présenter un risque accru d'angioœdème.	La prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la DPP-4 et d'IECA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

10.1 Mode d'action

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

Énalapril : L'ECA est une peptidyldipeptidase 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, son métabolite actif qui inhibe l'ECA. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités par l'énalapril et un diurétique thiazidique, on n'a observé pratiquement aucune variation du taux de potassium sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, l'énalapril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Cependant, le rôle que cela joue dans les effets thérapeutiques de l'énalapril est inconnu.

Alors que 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 hypertendus qui ont un faible taux de rénine plasmatique.

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui interfère avec le mécanisme de réabsorption des électrolytes dans les tubules rénaux. Il augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en quantités à peu près équivalentes. La natriurèse peut être accompagnée d'une certaine perte de potassium et de bicarbonate. Bien que l'hydrochlorothiazide soit principalement un agent salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il exerce une action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique, action qui semble relativement spécifique au mécanisme tubulaire rénal. 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.

10.2 Pharmacodynamie

Énalapril

L'administration d'énalapril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. L'arrêt brusque du traitement par l'énalapril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique d'énalapril, l'effet antihypertenseur est observé en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle est obtenue après 4 à 6 heures. Aux doses recommandées, il a été démontré que l'effet antihypertenseur persistait pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, l'effet peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). À l'occasion, l'obtention d'une réduction optimale de la tension artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement.

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 de la résistance artérielle périphérique et d'une augmentation du débit cardiaque, avec peu ou pas de modification de la fréquence cardiaque. À la suite de l'administration de l'énalapril, on a observé une augmentation du flux sanguin rénal; le débit de filtration glomérulaire est généralement demeuré inchangé.

L'énalapril n'a aucun effet sur les fractions lipoprotéiques plasmatiques lorsqu'on l'a administré à des patients hypertendus normolipidémiques.

Des études menées chez le chien indiquent que l'énalapril traverse difficilement, voire pas du tout, la barrière hémato-encéphalique. L'énalaprilate ne pénètre pas dans le cerveau.

L'**hydrochlorothiazide** est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être utilisé seul ou en appoint à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la tension

artérielle normale.

Après l'administration par voie orale, l'action diurétique s'est manifestée en l'espace de 2 heures et l'effet maximal, en l'espace de 4 heures environ. L'action diurétique dure entre 6 et 12 heures environ.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'énalaprilate chez des volontaires en bonne santé à la suite de l'administration d'une dose orale de 10 mg d'énalapril

	C _{max} (ng/mL)	t _½ (h)*	ASC _{0-∞} (ng•h/mL)
Dose unique moyenne	32,3	11	423

* Demi-vie effective résultante après accumulation

Tableau 5 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'hydrochlorothiazide chez des volontaires en bonne santé à la suite de l'administration d'une dose orale de 25 mg d'hydrochlorothiazide

	C _{max} (ng/mL)	t _½ (h)	ASC ₀₋₃₆ (ng•h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	Volume de distribution (L/kg)
Dose unique moyenne	127	5,6-14,8	978	257	0,83

Énalapril

Absorption :

Après une administration orale, l'énalapril est rapidement absorbé, la concentration sérique maximale d'énalapril étant atteinte en l'espace d'une heure. D'après la quantité retrouvée dans l'urine, le degré d'absorption de l'énalapril est d'environ 60 %.

L'absorption de l'énalapril n'est pas influencée par la présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal.

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. La concentration sérique maximale d'énalaprilate est atteinte 3 à 4 heures après l'administration d'une dose orale d'énalapril. À l'exception de sa conversion en énalaprilate, il n'y a aucun signe de métabolisme significatif de l'énalapril.

Élimination :

L'énalapril est excrété principalement par les reins. Environ 94 % de la dose se retrouve dans l'urine et les fèces sous forme d'énalaprilate ou d'énalapril. Les principaux composants retrouvés dans l'urine sont l'énalaprilate, représentant environ 40 % de la dose administrée, et l'énalapril sous forme intacte.

Le profil de concentration sérique de l'énalaprilate présente une phase terminale prolongée, apparemment associée à sa liaison à l'ECA. Après l'administration de doses multiples d'énalapril, la demi-vie effective résultante après accumulation de l'énalaprilate est de 11 heures.

Hydrochlorothiazide

Absorption : L'hydrochlorothiazide est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal et sa biodisponibilité orale est d'environ 65 à 75 %. La concentration maximale d'hydrochlorothiazide a été atteinte environ 2 heures après l'administration.

Distribution : L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais 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.

Élimination : L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures lorsqu'on peut surveiller les concentrations plasmatiques pendant au moins 24 heures. Une fraction d'au moins 61 % de la dose administrée par voie orale est éliminée sous forme inchangée en l'espace de 24 heures.

Énalapril – Hydrochlorothiazide

L'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide a peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de l'un ou l'autre des médicaments. L'administration du comprimé d'association est bioéquivalente à l'administration concomitante des entités distinctes.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

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

Insuffisance rénale : L'élimination de l'énalapril et de l'énalaprilate chez les patients atteints d'insuffisance rénale est similaire à celle observée 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 ≤ 30 mL/min ($\leq 0,50$ mL/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le délai avant l'atteinte de la concentration maximale augmente et le délai avant l'atteinte de l'état d'équilibre peut être retardé. À ce niveau d'insuffisance rénale, la demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée (voir [4 POSOLOGIE ET](#)

ADMINISTRATION). L'énalaprilate est dialysable à un débit de 62 mL/min (1,03 mL/s).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C). Craint l'humidité..

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

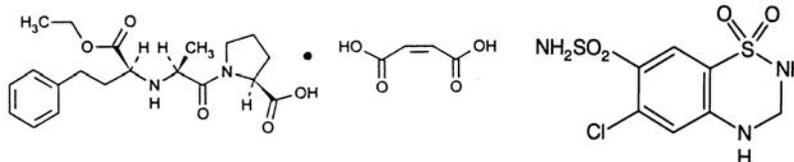
Nom propre : Maléate d'énalapril Hydrochlorothiazide

Nom chimique : 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

Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}N_2O_5 \bullet C_4H_4O_4$ $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 492,53 g/mol 297,74 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le maléate d'énalapril est une poudre cristalline blanche ou blanc cassé qui fond à environ 143 °C à 144 °C. Il est peu soluble dans l'eau (pH 3,4), soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol et le diméthylformamide. Le pK_a^1 et le pK_a^2 de la fraction de base sont de 3,0 et de 5,4, respectivement.

L'hydrochlorothiazide est un composé cristallin inodore blanc ou presque blanc dont la solubilité dans l'eau est faible. Il est très soluble dans l'hydroxyde de sodium en solution, la n-butylamine et le diméthylformamide; peu soluble dans le méthanol; et insoluble dans l'éther, le chloroforme et les acides minéraux dilués.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypotension

Tableau 6 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)
2951	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par traitement 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 comprimés, deux fois par jour après 4 semaines si la tension artérielle diastolique (TAD) était ≥ 90 mm Hg. Durée totale du traitement : 8 semaines	546 (221 dans le groupe sous énalapril, 222 dans le groupe sous HCTZ et 103 dans le groupe sous énalapril / HCTZ)	21 à 65 ans
16	Étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles et contrôlée par traitement 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 mm Hg. Durée totale du traitement : 12 semaines	151 (76 dans le groupe sous énalapril / HCTZ et 75 dans le groupe sous propranolol / HCTZ)	20 à 68 ans

HCTZ : hydrochlorothiazide

Tableau 7 - Résultats de l'étude 2951 chez les patients hypertendus

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'association énalapril / HCTZ	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril seul	Valeur associée et signification statistique pour l'HCTZ seul
Variation moyenne de la TAD en position couchée à 4 semaines par rapport au début de l'étude	-19,9*,+	-11,4	-11,4
Variation moyenne de la TAD en position couchée à 8 semaines par rapport au début de l'étude	-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 chez les patients hypertendus

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'association énalapril / HCTZ	Valeur associée et signification statistique pour l'association témoin actif / HCTZ
Variation moyenne de la TAD en position couchée à 4 semaines par rapport au début de l'étude	-14,4	-12,6
Variation moyenne de la TAD en position couchée à 8 semaines par rapport au début de l'étude	-14,9	-13,6
Variation moyenne de la TAD en position couchée à 12 semaines par rapport au début de l'étude	-16,8	-16,5

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à double insu, à répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires de sexe masculin, 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 de l'association 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 9 - Résumé des études de biodisponibilité comparative

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

Tableau 10 - Résumé des études 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# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	ENALAPRIL MALEATE / HCTZ (maléate d'énalapril /hydrochlorothiazide) en comprimés*	Vaseretic® (énalapril sodique /hydrochlorothiazide) en comprimés†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance#
ASC _t (ng•h/mL)	962,64 977,10 (18)	967,83 992,16 (22)	99,5	93,5-105,8
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1017,55 1 033,48 (18)	1026,02 1 050,77 (22)	99,2	93,5-105,2
C _{max} (ng/mL)	133,58 135,82 (19)	137,07 143,23 (31)	97,5	89,3-106,3
T _{max} [§] (h)	2,31 (35)	2,23 (46)		
T _½ [§] (h)	9,38 (8)	9,57 (10)		
§ Moyenne arithmétique (CV %) seulement. # Basé sur la moyenne des moindres carrés. † 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).				

HCTZ : hydrochlorothiazide

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Maléate d'énalapril

Tableau 11 - Mode d'action

Étude	Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague-Dawley	12 rats ayant reçu le médicament expérimental et 6 rats témoins	Orale	10 mg/kg/jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 79 % après 7 jours et de 140 % après 14 jours
	Chiens Beagles mâles	3 chiens	Orale	10 mg/kg durant 7 ou 14 jours (selon le cas)	Augmentation de l'ECA de 30 % après 7 jours et de 48 % après 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	Intraveineuse Orale	3, 10 et 30 mcg/kg 0,1; 0,3; 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE ₅₀ est de 14,0 µg/kg par voie intraveineuse et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Chiens Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	Intraveineuse	30, 130, 430 et 1 430 mcg/kg	Inhibition liée à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine La DE ₅₀ est de 6,4 mcg/kg

Étude	Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
					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	Intraveineuse	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE ₅₀ = 4,8 mcg/kg (4,4 à 5,2 mcg/kg) par voie intraveineuse

Tableau 12 - Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/souche	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 artérielle (TA) systolique proportionnelle à la dose durant 3 heures ou plus.
Effet sur des rats dont l'hypertension	Rats mâles Sprague-Dawley	6 à 8 rats dans la plupart	Orale	Énalapril : 3,0 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution

Étude	Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
est d'origine rénale (technique de Grollman)		des groupes de traitement			moyenne de la TA systolique d'environ 20 mm Hg et une légère tachycardie.
Lien entre le blocage de l'angiotensine I et la baisse de la TA 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 TA n'a pas correspondu à la période d'inhibition maximale de l'effet vasopresseur de l'angiotensine I.

Tableau 13 - Autres effets

Étude	Espèce/souche	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	Minimum de 16	Orale	5 mg/kg	Aucune trace de radioactivité dans la moelle

Étude	Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
					épineière et le cerveau des hamsters mâles et femelles.

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, deux fois par jour, durant trois jours consécutifs, a réduit de 10 à 15 mm Hg la tension artérielle moyenne. Une baisse substantiellement supérieure de la tension artérielle moyenne de l'ordre de 20, 41 et 34 mm Hg (par rapport aux valeurs initiales du jour 1) a été observée au cours d'une expérience similaire de 3 jours avec l'administration concomitante d'énalapril et d'hydrochlorothiazide à des doses orales de 3 mg/kg/jour et de 50 mg/kg/jour, respectivement.

Une réponse antihypertensive améliorée similaire a été observée chez des chiens hypertendus atteints de périnéphrite chronique lors de l'administration concomitante d'une dose orale de 10 mg/kg d'énalapril et d'une dose orale de 15 mg/kg d'hydrochlorothiazide.

Dans une étude portant sur la fonction rénale menée 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 trois 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 trois 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 diminution du taux de potassium plasmatique à des doses orales de 3 et de 10 mg/kg, mais pas à la dose de 30 mg/kg.

Une augmentation 16 fois plus élevée de l'activité de la rénine plasmatique a été observée avec le traitement d'association par l'énalapril à 30 mg/kg et l'hydrochlorothiazide à 10 mg/kg administré par voie orale.

Toxicologie générale

Tableau 14 - Maléate d'énalapril – Toxicité aiguë – Valeurs de DL₅₀ :

Voie d'administration	Espèce	Sexe	MSDRL ^a	NMB/RL ^b
Orale	Souris	Mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,5 g/kg
	Rat	Mâle	2 g/kg	3,5 g/kg
		Femelle	2 g/kg	3,0 g/kg
Intraveineuse	Souris	Mâle	-	900 mg/kg
		Femelle	750 mg/kg	900 mg/kg
	Rat	Mâle	-	950 mg/kg
		Femelle	-	850 mg/kg
Sous-cutanée	Souris	Mâle	-	1 150 mg/kg
		Femelle	-	1 500 mg/kg
	Rat	Mâle	-	1 750 mg/kg
		Femelle	-	1 400 mg/kg

^a Laboratoires de recherche de Merck Sharp & Dohme, West Point, Pennsylvanie, É.-U.

^b Nippon Merck-Banyu Co., Menuma, Japon

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

Tableau 15 - 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	À toutes les doses : Légère diminution du gain pondéral. À 30 et à 90 mg/kg/jour : Augmentation liée à la dose du taux d'urée sanguine chez les mâles.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	Orale	0, 10, 30, 90	À toutes les doses : Légère diminution du gain pondéral et du taux de sodium sérique, légère augmentation du taux

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					<p>de potassium sérique. Légère augmentation du poids des reins et diminution du poids du cœur.</p> <p>À 30 et à 90 mg/kg/jour : Augmentation liée à la dose du taux d'urée sanguine.</p>
Rat	1 an	25 M + 25 F	Orale	0, 10, 30, 90	<p>Sacrifice après 6 mois d'étude : Augmentation significative du poids des reins chez les rats mâles ayant reçu 90 mg/kg/jour par rapport aux animaux témoins ($p \leq 0,05$).</p> <p>Après 1 an : Diminution du gain pondéral (7 à 19 %) liée à la dose. Augmentation du taux d'urée sanguine liée à la dose chez les mâles qui avaient reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL respectivement). Taux élevés d'urée sanguine chez trois rats femelles qui avaient reçu des doses élevées. Augmentation du taux de potassium sérique (0,1 à 0,8 mEq/L) chez</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					les rats mâles à la dose maximale. Poids de reins significativement supérieur chez les rats qui avaient reçu une dose 90 mg/kg/jour que chez les animaux témoins ($p \leq 0,05$).
Rat	1 mois	20 M + 20 F	Orale	0, 90 et 90 avec une solution saline physiologique pour boisson	Sans solution saline complémentaire : Gain pondéral inférieur (8 à 19 %); augmentation du taux d'urée sanguine (jusqu'à 62,8 mg/100 mL). Avec une solution saline complémentaire : Gain pondéral et taux d'urée sanguine similaires à ceux des animaux témoins.
Rat (carencé en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	Orale	0, 90	Potentialisation marquée de la toxicité comprenant les effets suivants : mort, perte de poids, augmentation marquée des taux d'urée sanguine, de créatinine et de potassium, dégénérescence des tubules rénaux.
Chien Beagle	1 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduites à	À 30 mg : Chez un chien, augmentation du taux d'urée sanguine et

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
				60 mg	<p>dégénérescence des tubules rénaux (4 doses seulement).</p> <p>À des doses élevées : 6/6 : morts (après 7 à 12 jours). Augmentation des taux d'urée sanguine, de glucose sérique, de SGOT, de SGPT et de potassium; diminution des taux de sodium et de chlorures sériques; dégénérescence des tubules rénaux et augmentation des graisses hépatocellulaires.</p>
Chien Beagle	3 mois	3 M + 3 F	Orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p>À toutes les doses : Légère diminution du taux de sodium sérique.</p> <p>À 30 mg : 2/6 : morts Augmentation des taux d'urée sanguine et de glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p>À 90 mg : 5/6 : morts Augmentation des taux d'urée sanguine, de glucose sérique, de SGOT, de SGPT, de phosphatases alcalines et de potassium. Diminution du taux de chlorure sérique;</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					dégénérescence des tubules rénaux; augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.
Chien Beagle	1 an	5 M + 5 F	Orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement induit par le médicament.
Chien Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 60 avec ou sans solution saline complémentaire	Chiens traités n'ayant pas reçu la solution saline complémentaire : 3/6 : morts 4/6 : augmentation du taux d'urée sanguine 3/6 : diminution du taux de chlorure sérique; augmentation des taux de SGOT, de SGPT et de potassium 1/6 : augmentation du taux de phosphatases alcalines 1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1 ^{er} animal mort) 5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères) Chiens traités ayant reçu la solution saline complémentaire : 0/6 : mort 3/6 : augmentation du taux d'urée sanguine 1/6 : nécrose très

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					légère des tubules rénaux et vacuolisation modérée des cellules tubulaires rénales
Chien Beagle	15 jours	3 M + 3 F	Orale	0, 90 avec ou sans solution saline complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution saline complémentaire :</p> <p>6/6 : morts 6/6 : augmentation du taux d'urée sanguine, du taux de créatinine et du taux de SGPT 5/6 : augmentation de SGOT 2/6 : augmentation du taux de 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>Chiens traités ayant reçu la solution saline complémentaire :</p> <p>2/6 : morts 6/6 : augmentation des taux d'urée sanguine et de créatinine 3/6 : augmentation des</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					taux de SGOT et de SGPT 0/6 : augmentation du taux de potassium 2/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux 4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux 4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus 3/6 : lésions hépatiques

Tableau 16 - Études de tératologie

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 ^e jour de gestation au 20 ^e jour de lactation	À toutes les doses : – diminution du gain pondéral de la mère du 15 ^e au 20 ^e jour – retard de croissance lié à la dose de la génération F ₁ durant la lactation À 90 mg/kg/jour : – poids moyen, par portée, des rats d'un jour significativement inférieur à celui des animaux témoins
Rat (Charles River CD)	25 F	0, 10, 100, 200, 100 + solution saline, 200 + solution saline	Du 6 ^e au 17 ^e 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 saline. Aucun effet défavorable sur la

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'administration	Résultats
				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 saline	Du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation	Rats traités n'ayant pas reçu de solution saline complémentaire : – diminution significative du gain pondéral moyen de la mère, à toutes les doses
				À 1 200 mg/kg/jour – diminution légère mais significative du poids fœtal – augmentation du nombre de fœtus présentant une modification squelettique au niveau de la 14 ^e côte – diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales Rats traités ayant reçu une solution saline : – aucun signe de toxicité chez la mère ou chez le fœtus
Lapin (albinos de Nouvelle-Zélande)	18 F	0, 3, 10, 30 (avec solution saline)	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	À 3 et à 10 mg/kg/jour : – aucun effet secondaire attribuable au traitement sur la reproduction ni d'effet tératogène À 30 mg/kg/jour : – 4 morts – diminution de l'ingestion de nourriture et d'eau – augmentation significative du nombre moyen de résorptions fœtales par portée – 2 avortements – aucun effet tératogène

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'administration	Résultats
				observé

Tableau 17 - Études sur la fertilité et l'évaluation postnatale

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	Mâles : 70 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de la période d'accouplement. Femelles : 15 jours avant l'accouplement et durant toute la gestation.	On n'a observé aucun effet sur la reproduction à quelque dose que ce soit. Mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour : – après 6 semaines de traitement, chez les mâles F ₀ , âgés de 14 semaines environ, augmentation de la formation de bouchons de sperme et de lacérations génitales – à la fin du traitement, réduction significative du gain pondéral chez les mâles F ₀ – après le sevrage, légère diminution du gain pondéral moyen liée au traitement chez les mâles F ₁ ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour Femelles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour : – diminution du gain pondéral durant la gestation Ratons : Diminution du poids corporel des ratons F ₁ , à 90 mg/kg/jour la première

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'administration	Résultats
				journée du post-partum, suivie d'un retard dans le développement postnatal. Augmentation de la mortalité chez les rats F ₁ , à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.

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

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

Cancérogénicité : Il n'y a eu aucun signe d'effet cancérogène après l'administration de l'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 de 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) et aucun signe de cancérogénicité n'a été observé.

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 saline à des doses de 3 et de 10 mg/kg/jour, mais non à des doses de 30 mg/kg/jour (50 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). L'énalapril ne s'est pas révélé tératogène chez le lapin.

Il n'y a eu aucun cas de fœtotoxicité ou de tératogénicité chez des rates traitées par de l'énalapril à des doses atteignant 200 mg/kg/jour (333 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Des cas de fœtotoxicité, qui s'est traduite par une réduction du poids fœtal moyen, sont survenus chez des rates à qui l'on avait administré 1 200 mg/kg/jour d'énalapril, mais pas lorsque ces animaux avaient reçu une solution saline complémentaire. Le médicament traverse la barrière placentaire chez les rats et les hamsters.

Hydrochlorothiazide

D'après les données expérimentales disponibles, les signes de l'activité cancérogène 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 actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires quant à l'effet cancérigène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* ont donné lieu à 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. En résumé, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vitro*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant 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 DL₅₀ de l'hydrochlorothiazide de 479-551 mg/kg à 390-353 mg/kg. Il s'agissait d'une légère variation, à des doses qui ne devraient pas avoir de signification 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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. VASERETIC®, énalapril et hydrochlorothiazide en comprimés à 5 mg et à 10 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 265020, Monographie de produit, Organon Canada Inc. (04 novembre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr ENALAPRIL MALEATE / HCTZ

Comprimés de maléate d'énalapril et d'hydrochlorothiazide

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

Mises en garde et précautions importantes

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ ne doit **pas** être utilisé pendant la grossesse. La prise d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé ou même entraîner sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, arrêtez le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Pour quoi ENALAPRIL MALEATE / HCTZ est-il utilisé?

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ est utilisé pour traiter les adultes présentant une tension artérielle élevée.

Comment ENALAPRIL MALEATE / HCTZ agit-il?

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ contient deux ingrédients médicinaux :

- **Énalapril** : Il s'agit d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Ce type de médicament bloque la fabrication, par l'organisme, d'une substance chimique appelée « angiotensine II » qui, lorsqu'elle pénètre dans votre sang :
 - provoque un rétrécissement des vaisseaux sanguins, faisant en sorte que votre sang a moins d'espace pour circuler normalement;
 - provoque également la libération d'une hormone qui cause une rétention d'eau (accumulation d'eau dans votre corps).

La présence d'une grande quantité de liquide dans votre corps, dans un espace plus restreint, aura pour effet de faire augmenter votre tension artérielle.

Les IECA aident à abaisser votre tension artérielle de la manière suivante :

- En réduisant la quantité d'angiotensine II dans votre corps. Ce faisant vos vaisseaux sanguins se dilatent (ils deviennent plus larges) et le sang peut y circuler plus facilement.

- En réduisant la quantité d'eau qu'accumule votre organisme.
- **Hydrochlorothiazide** : Il s'agit d'un diurétique. Ce type de médicament aide votre organisme à éliminer le sel et l'eau par vos urines. Le fait d'avoir une quantité moindre de liquide dans votre corps permettra d'abaisser votre tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas une tension artérielle élevée, mais il aide à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients dans ENALAPRIL MALEATE / HCTZ?

Ingrédients médicinaux : maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre et stéarate de zinc.

Les comprimés contiennent également les ingrédients suivants :

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

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

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas ENALAPRIL MALEATE / HCTZ si :

- Vous êtes allergique à l'énalapril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. ENALAPRIL MALEATE / HCTZ contient du lactose.
- Vous avez eu une réaction allergique (angioœdème) :
 - à tout autre IECA. Vous pouvez savoir si vous prenez ou avez déjà pris un IECA, car ce type de médicament contient un ingrédient médicinal se terminant en « **PRIL** »;
 - après avoir reçu un diagnostic d'angioœdème héréditaire, car cela pourrait vous exposer à un risque accru de réaction allergique transmis dans votre famille de génération en génération;
 - sans cause apparente (angioœdème idiopathique).

Les signes d'une réaction allergique comprennent les suivants :

- une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- une difficulté soudaine à respirer ou à avaler.

Si de telles réactions se sont produites auparavant, assurez-vous d'en aviser votre professionnel de la santé.

- Vous souffrez de diabète ou de maladie du rein et vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskirène pour abaisser votre tension artérielle.
- Vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril). Ne prenez pas ENALAPRIL MALEATE / HCTZ au moins 36 heures avant ou après la prise de l'association sacubitril/valsartan, un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine.
- Vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.

- Vous êtes allergique aux sulfamides; la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicamenteux se terminant en « **MIDE** ».

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

- vous avez des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires (p. ex. dans le nez, la gorge, la trachée ou les poumons);
- vous avez des antécédents de réactions allergiques (angioœdème). Sachez que les patients de race noire présentent un risque plus élevé de réaction de cette nature pendant la prise d'IECA;
- vous êtes sous dialyse;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous recevez une aphérese des lipoprotéines de faible densité (LDL), un traitement utilisé pour éliminer le cholestérol du sang;
- vous avez récemment souffert de vomissements excessifs ou de diarrhée grave;
- vous présentez une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez une maladie du foie;
- votre tension artérielle est basse;
- vous avez des antécédents d'allergies;
- vous avez des antécédents d'asthme bronchique;
- vous êtes atteint de lupus ou de goutte;
- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que :
 - vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
 - votre peau est claire,
 - votre peau brûle facilement au soleil, ou
 - vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire;
- vous prévoyez subir une chirurgie dentaire, ou toute autre intervention chirurgicale, sous anesthésie. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez ce médicament;
- vous prenez un médicament anticancéreux ou antirejet, comme le temsirolimus, l'évérolimus et le sirolimus;
- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril);
- vous prenez un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Vous pouvez facilement reconnaître les inhibiteurs de la DPP-4, car le nom de l'ingrédient actif se termine en « **GLIPTINE** »;
- vous prenez d'autres médicaments qui abaissent la tension artérielle;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;

- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez facilement reconnaître les ARA, car le nom de l'ingrédient actif se termine en « **SARTAN** »;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous êtes allergique à la pénicilline ou aux sulfamides;
- vous êtes exposé à un risque de taux élevés de potassium dans le sang. Cela peut avoir de graves conséquences et se produire si :
 - vous prenez :
 - un succédané du sel qui contient du potassium,
 - un supplément de potassium,
 - un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium), comme la spironolactone, l'éplérénone, le triamtèrene ou l'amiloride,
 - d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang (p. ex. des produits qui contiennent du triméthoprim),
 - vous êtes atteint de diabète ou avez des problèmes rénaux.

Autres mises en garde à connaître :

- **Allaitement** : ENALAPRIL MALEATE / HCTZ passe dans le lait maternel et pourrait nuire à un bébé allaité. ENALAPRIL MALEATE / HCTZ n'est **pas** recommandé durant l'allaitement. Si vous prévoyez allaiter pendant que vous prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, parlez à votre professionnel de la santé au sujet des façons de nourrir votre bébé.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut nuire à votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Attendez de voir comment vous réagissez à ENALAPRIL MALEATE / HCTZ avant de conduire ou d'utiliser des machines. Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si ENALAPRIL MALEATE / HCTZ nuit à votre capacité à le faire en toute sécurité.
- **Examens de laboratoire et surveillance** : Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant le début de votre traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ ou pendant le traitement. Ces tests permettront de vérifier ce qui suit :
 - Le nombre de cellules sanguines dans votre organisme.
 - Le bon fonctionnement de votre glande thyroïde, de votre foie et de vos reins.
 - Votre taux sanguin d'électrolytes.
 - Vos taux sanguins de cholestérol et de triglycérides (un type de gras).

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Réaction allergique/œdème de Quincke** : Certains patients ont signalé avoir présenté une réaction allergique (angioœdème) durant un traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Cela peut survenir en tout temps au cours d'un traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et mettre la vie en danger. De très rares cas de décès ont été signalés à la suite d'un traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Si vous présentez une

réaction allergique, **cessez** de prendre ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

- **Troubles sanguins** : Les IECA, comme le composant énalapril d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, peuvent causer les effets suivants :
 - **Aplasia médullaire** (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse)
 - **Neutropénie/agranulocytose** (diminution du nombre de globules blancs)
- **Problèmes respiratoires** : Le composant hydrochlorothiazide d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut causer un essoufflement grave ou des difficultés respiratoires après la prise d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Cessez de prendre ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- **Toux** : Vous pourriez présenter une toux sèche et persistante pendant que vous prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Celle-ci disparaît habituellement lorsque vous arrêtez de prendre ENALAPRIL MALEATE / HCTZ ou lorsque la dose est réduite. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ce symptôme.
- **Yeux** : Le composant hydrochlorothiazide d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut causer les effets suivants :
 - **Épanchement choroïdien** (accumulation anormale de liquide dans les yeux)
 - **Glaucome** (augmentation de la pression dans les yeux). En l'absence de traitement, le glaucome peut entraîner une perte permanente de la vision.
 - **Myopie** (perte de la vision de loin)

Ces troubles oculaires peuvent survenir dans les heures ou les semaines qui suivent l'instauration du traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ. Si vous présentez des problèmes aux yeux, **cessez de prendre** ENALAPRIL MALEATE / HCTZ et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

- **Hypotension** (faible tension artérielle) : Vous pourriez avoir des étourdissements ou avoir une sensation de tête légère :
 - surtout au cours des premiers jours de traitement par ENALAPRIL MALEATE / HCTZ ou après une augmentation de la dose;
 - lorsqu'il fait chaud ou que vous faites de l'exercice.

Vous devriez vous allonger si cela se produit. Si vous perdez connaissance, consultez votre professionnel de la santé **le plus tôt possible**. Avant d'effectuer des tâches exigeant une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ENALAPRIL MALEATE / HCTZ.

- **Troubles rénaux** : Le composant hydrochlorothiazide d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut entraîner la survenue ou l'aggravation de problèmes aux reins, notamment des lésions aux reins ou une diminution de la production d'urine. Si vous présentez des signes de problèmes aux reins, informez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- **Peau** : Le traitement par l'hydrochlorothiazide, un composant d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, pourrait augmenter votre risque de développer un 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.

Pendant que vous prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ :

- Inspectez régulièrement votre peau afin de détecter toute nouvelle lésion (comme une plaque de peau pigmentée, un nodule, une bosse, une plaie ou un grain de beauté). Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le torse et le dos.
- Vous pourriez devenir sensible au soleil.
- Limitez votre exposition au soleil et évitez le bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire (avec un facteur de protection solaire [FPS] de 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs lorsque vous allez à l'extérieur.

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si une nouvelle lésion cutanée apparaît pendant que vous prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ENALAPRIL MALEATE / HCTZ :

- Médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang. Ces médicaments comprennent :
 - les diurétiques d'épargne potassique (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride);
 - les suppléments de potassium;
 - les succédanés du sel qui contiennent du potassium.
 - les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang (p. ex. des produits qui contiennent du triméthoprime)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète. Ces médicaments comprennent :
 - les inhibiteurs de la DPP-4, comme l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine;
 - l'insuline;
 - les autres antidiabétiques oraux.
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle. Ces médicaments comprennent :
 - la guanéthidine;
 - le méthyldopa;
 - les bêtabloquants;
 - les vasodilatateurs;
 - les inhibiteurs calciques;
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA);
 - les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);

- les médicaments contenant de l'aliskirène;
- les diurétiques (pilules pour éliminer l'eau);
- l'alcool;
- le lithium – utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- les barbituriques – utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie et les crises convulsives;
- la carbamazépine et le topiramate – utilisés pour prévenir et maîtriser les crises convulsives;
- les narcotiques – utilisés pour soulager la douleur;
- l'amphotéricine B – utilisée pour traiter les infections fongiques;
- l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) – utilisée pour traiter le syndrome de West;
- les corticostéroïdes – utilisés pour traiter les douleurs et l'enflure articulaires ainsi que d'autres problèmes;
- la digoxine – utilisée pour traiter les maladies cardiaques;
- Suppléments de calcium et de vitamine D
- les médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol, les uricosuriques, les inhibiteurs de la xanthine oxydase et le probénécide;
- les médicaments anticancéreux, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate – utilisés pour traiter le cancer;
- les injections d'or (sous forme d'aurothiomalate de sodium) – utilisées pour traiter l'arthrite;
- le temsirolimus, l'évérolimus et le sirolimus – utilisés pour traiter certains cancers ou pour prévenir le rejet de greffes d'organes;
- les résines fixatrices des acides biliaires – utilisées pour abaisser le taux de cholestérol;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme le naproxène, l'ibuprofène et
- le célécoxib – utilisés pour traiter la douleur et l'enflure articulaires;
- les médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal, comme l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- les médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (p. ex. le sacubitril);
- les amines vasopressives, comme la norépinéphrine;
- les antidépresseurs, particulièrement les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- les relaxants musculosquelettiques utilisés pour soulager les spasmes musculaires, comme le tubocurare.

Comment prendre ENALAPRIL MALEATE / HCTZ :

- Avalez le comprimé entier. Vous ne devez pas fractionner ou briser les comprimés ENALAPRIL MALEATE / HCTZ.
- Prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ :
 - exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit;
 - à la même heure chaque jour;
 - avec ou sans nourriture. Si ENALAPRIL MALEATE / HCTZ vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle :

Prenez ENALAPRIL MALEATE / HCTZ exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser quatre comprimés ENALAPRIL MALEATE / HCTZ à 5 mg/12,5 mg par jour **OU** deux comprimés ENALAPRIL MALEATE / HCTZ à 10 mg/25 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes d'une surdose comprennent les suivants :

- Sensation de tête légère et étourdissements, en raison d'une chute soudaine et importante de la tension artérielle.
- Sensation de faiblesse, sensation de somnolence, battements cardiaques irréguliers, douleurs ou crampes musculaires. Ces symptômes sont le signe d'un déséquilibre d'électrolytes.
- Déshydratation, causée par une production d'urine accrue ou excessive.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose pendant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ENALAPRIL MALEATE / HCTZ?

Les effets secondaires possibles d'ENALAPRIL MALEATE / HCTZ ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Fièvre
- Sensation de fatigue ou de faiblesse
- Éruption cutanée
- Nausées (maux de cœur)
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Crampes musculaires
- Infection de la vessie
- Céphalées
- Étourdissements
- Picotements de la peau

- Toux sèche
- Impuissance (incapacité à avoir une érection)
- Difficulté à avaler
- Indigestion
- Constipation
- Gaz (flatulences)
- Sécheresse de la bouche
- Bourdonnements dans les oreilles
- Goutte
- Dorsalgie
- Douleurs articulaires, raideur articulaire
- Difficulté à dormir
- Nervosité
- Envie de dormir
- Vertiges
- Démangeaisons
- Transpiration excessive
- Changement du goût
- Baisse de la libido
- Trouble de l'alimentation (anorexie)
- Rêves anormaux
- Confusion
- Perte de cheveux
- Rougeurs cutanées
- Sensibilité à la lumière
- Perte de l'odorat
- Conjonctivite (œil rose)
- Sécheresse des yeux
- Larmolement
- Perte auditive
- Augmentation du volume des seins chez les hommes

ENALAPRIL MALEATE / HCTZ peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes respiratoires, essoufflement		✓	
Douleur à la poitrine		✓	
Baisse ou augmentation du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire, malaise général		✓	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout, particulièrement après l'exercice ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante à cause de la chaleur).	✓		
Cancer de la peau autre que le mélanome : masse ou plaque de couleur anormale sur la peau, qui reste présente et évolue lentement pendant plusieurs semaines. Les masses cancéreuses sont rouges/roses et fermes, et se transforment parfois en ulcères. Les plaques cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		✓	
Tachycardie (battements de cœur anormalement rapides).	✓		
PEU FRÉQUENT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique/angioedème : difficulté à avaler ou à respirer; enflure du visage, des mains ou des pieds, des parties génitales, de la langue ou de la gorge; respiration sifflante; urticaire ou éruption cutanée; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements.			✓
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, battements de cœur irréguliers, teint pâle, essoufflement, faiblesse.		✓	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers.		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue.	✓		
Troubles rénaux : diminution de la quantité d'urine éliminée, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
Troubles du foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibles battements de cœur irréguliers.			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.			✓
Accident vasculaire cérébral (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement soudain, faiblesse ou picotements soudains au niveau du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision floue, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher et perte de l'équilibre.			✓
RARE			
Aplasie médullaire (diminution importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
osseuse) : saignement, ecchymoses (bleus), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection.			
Neutropénie/agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) : difficulté respiratoire qui s'aggrave avec l'activité ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou halètement, peau moite et froide, rythme cardiaque irrégulier, toux qui produit des expectorations mousseuses, lèvres bleutées.			✓
Phénomène de Raynaud (épisodes de flux sanguin réduit) : sensation de froid aux doigts et aux orteils (et parfois au nez, aux lèvres et aux oreilles), sensation de picotement, changement de couleur de la peau qui passe du blanc au bleu.			✓
TRÈS RARE			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) : grave difficulté à respirer, y compris essoufflement, fièvre,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
faiblesse ou confusion.			
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/nécrolyse épidermique toxique (NET)/pemphigus (réactions cutanées graves) : rougeur, ampoules ou desquamation de la peau ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, pouvant être accompagnés de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes.			✓
SIADH – Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : urine concentrée (couleur foncée), nausées ou vomissements, crampes musculaires, confusion et crises d'épilepsie (convulsions) pouvant être causés par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Ataxie (perte de coordination des muscles) : difficulté avec les tâches liées à la motricité fine comme manger, écrire ou boutonner une chemise; difficulté à marcher, perte d'équilibre, trouble de l'élocution.		✓	
Troubles de l'œil : Épanchement choroidien			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>(accumulation anormale de liquide dans les yeux) : changements dans la vision pouvant être accompagnés de douleurs aux yeux.</p> <p>Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux et à la tête, enflure ou rougeur à l'intérieur ou autour des yeux et changements dans la vision, vision brouillée ou trouble, perte soudaine de la vue.</p> <p>Myopie (perte de la vision de loin) : vision trouble, difficulté à faire le focus sur les objets éloignés, besoin de plisser les yeux pour voir de loin, maux de tête causés par la fatigue oculaire, fatigue.</p>			✓
<p>Herpès zoster (zona) : éruption cutanée douloureuse accompagnée d'ampoules remplies de liquide; ces ampoules apparaissent sur une bande de peau et causent des démangeaisons.</p>	✓		
<p>Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : douleur à la poitrine qu'une respiration profonde peut intensifier, toux, toux accompagnée d'expectorations sanguinolentes, essoufflement.</p>			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conservez les comprimés entre 15 °C et 30 °C.
- Craint l'humidité..
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

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

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 10 mai 2023