

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **VASERETIC[®]**

comprimés d'énalapril et d'hydrochlorothiazide

10 mg/25 mg

Chaque comprimé renferme 10 mg de maléate d'énalapril présent sous forme de 8 mg d'énalapril sodique et de 25 mg d'hydrochlorothiazide.

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

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada
<http://www.merck.ca>

Date de révision :
Le 3 novembre 2011

N° de la demande : 149176

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ÉTUDES CLINIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
TOXICOLOGIE	28
BIBLIOGRAPHIE.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	37

VASERETIC®

comprimés d'énalapril et d'hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés* à 10 mg/25 mg**	Amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, amidon prégélifié, bicarbonate de sodium et oxyde ferrique rouge (colorant) <i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

* Chaque comprimé renferme 10 mg de maléate d'énalapril présent sous forme de 8 mg d'énalapril sodique et 25 mg d'hydrochlorothiazide.

** Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés VASERETIC® à 10 mg/25 mg.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

VASERETIC® (énalapril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour

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

En administrant VASERETIC®, il faut tenir compte des risques d'œdème angioneurotique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) : Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Enfants (< 18 ans) : L'administration de VASERETIC® aux patients de ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

VASERETIC® est contre-indiqué :

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

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement avec VASERETIC® devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

Généralités

Œdème angioneurotique : On a rapporté de rares cas d'œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez les patients traités au moyen de VASERETIC®. L'œdème angioneurotique peut survenir en tout temps au cours du traitement et menacer la vie.

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

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

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

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

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse : Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérèse (méthode d'épuration sélective des lipoprotéines de basse densité) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Système cardiovasculaire

Hypotension : On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration d'énalapril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse,

à une diarrhée ou à des vomissements. Par conséquent, VASERETIC[®] ne devrait pas être utilisé pour amorcer un traitement ni dans les cas où l'on doit modifier la posologie. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une hyperazotémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause d'un risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit entreprendre le traitement avec l'énalapril sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose d'énalapril ou d'hydrochlorothiazide, ou des deux médicaments. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

Oreilles/nez/gorge

Toux : On a rapporté une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait de VASERETIC[®] ou la diminution de la dose.

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

Fonction endocrinienne et métabolisme

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

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

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

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

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

Fonction hématologique

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

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

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

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

Considérations périopératoires

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à la tubocurarine.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

Le traitement avec VASERETIC[®] devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

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

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

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

Sensibilité/résistance

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

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

Données chez l'animal

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

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

Femmes qui allaitent : L'énalapril et les diurétiques thiazidiques sont retrouvés dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA (VASERETIC[®]) n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Enfants : VASERETIC[®] n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants, l'administration du médicament à ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

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

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

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

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Les effets indésirables survenus chez plus de 1 % des patients traités avec VASERETIC® dans le cadre d'études contrôlées sont présentés ci-dessous.

Tableau 1 – Hypertension

	Pourcentage de patients dans les études contrôlées	
	VASERETIC® (n = 1 580) Fréquence (%)	Placebo (n = 230) Fréquence (%)
Organisme entier		
Fatigue	3,9	2,6
Troubles orthostatiques	2,3	0,0
Asthénie	2,4	0,9
Système cardiovasculaire		
Douleur thoracique	1,1	—*
Syncope	1,3	—*
Hypotension orthostatique	1,5	—*
Palpitations	1,0	—*
Fonction dermatologique		
Éruptions cutanées	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/troubles psychiatriques		
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

* Absence de données

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

Système cardiovasculaire : hypotension, infarctus du myocarde, tachycardie

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

Audition : acouphène

Fonction hématologique : anémie

Hypersensibilité : œdème angioneurotique

Fonction métabolique et nutritionnelle : goutte

Appareil locomoteur : dorsalgie, arthralgie

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

Appareil respiratoire : dyspnée

Peau : prurit, hyperhidrose, diaphorèse

Sens : altération du goût

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Hyperkaliémie : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

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

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

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

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

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

VASOTEC®

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

Organisme entier

Réactions anaphylactoïdes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système cardiovasculaire

Arrêt cardiaque; infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); embolie et infarctus pulmonaires; œdème pulmonaire; angine de poitrine; arythmie notamment tachycardie et bradycardie auriculaires; fibrillation auriculaire; palpitations, phénomène de Raynaud.

Appareil digestif

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

Fonction hématologique

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

Appareil locomoteur

Crampes musculaires.

Système nerveux/troubles psychiatriques

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

Appareil respiratoire

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

Peau

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

® Marque déposée de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

Sens

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

Appareil génito-urinaire

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

On a rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre l'ensemble ou certaines des caractéristiques suivantes : fièvre, sérite, vascularite, myalgie/myosite, arthralgie/arthritis, présence d'anticorps antinucléaires, élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, éosinophilie ou leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent se présenter. Ces symptômes peuvent disparaître avec l'interruption du traitement. Des cas d'œdème angioneurotique intestinal ont été rapportés très rarement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris l'énalapril.

Analyses de laboratoire : Hyponatrémie

VASERETIC® (effets rapportés après la commercialisation du produit seulement)

Arthralgie
Asthénie
Constipation
Diminution de la libido
Sécheresse buccale
Dyspepsie
Flatulence
Goutte
Hypotension
Syndrome d'antidiurèse inappropriée
Tachycardie
Acouphène
Vertiges

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- L'utilisation concomitante de lithium et de VASERETIC® n'est pas recommandée.

Interactions médicament-médicament

Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques : Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse

excessive de la tension artérielle après l'instauration du traitement avec l'énalapril. Les risques d'effets hypotensifs peuvent être réduits soit par l'interruption de la prise de diurétiques, soit par l'augmentation de l'apport de sel avant le début du traitement à l'énalapril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique : Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène et l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques, ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur. Si l'administration concomitante de ces produits et de VASERETIC[®] est jugée appropriée, la prudence et la réalisation de mesures répétées du taux de potassium sérique s'imposent. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium devraient être également utilisés avec circonspection (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Agents qui provoquent la libération de rénine : L'effet antihypertensif de VASERETIC[®] est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine (par exemple, les diurétiques).

Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique : Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (par exemple les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec précaution. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques produisent un effet antihypertensif additif.

Lithium : Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses effets toxiques. L'administration concomitante de ces produits n'est pas recommandée.

d-Tubocurarine : Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à la tubocurarine.

Insuline : Chez les diabétiques traités avec des diurétiques thiazidiques, les besoins en insuline peuvent augmenter. L'administration de thiazidiques peut rendre manifeste un diabète sucré qui était latent.

Alcool, barbituriques ou stupéfiants : En présence de diurétiques thiazidiques, ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes, ACTH : L'administration de ces substances avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.

Cholestyramine et colestipol : L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines anioniques. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit de 85 % et de 43 %, respectivement, l'absorption gastro-intestinale de l'hydrochlorothiazide.

Amines vasopressives (par exemple, la norépinéphrine) : En présence de diurétiques thiazidiques, diminution possible des effets des amines vasopressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 : Chez certains patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, lorsqu'on administre simultanément VASERETIC® et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit soumettre le patient à une étroite surveillance médicale pour vérifier si l'on obtient l'effet diurétique souhaité.

L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif de l'énalapril. Chez certains patients qui présentent une atteinte de la fonction rénale (p. ex., patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) et qui suivent un traitement avec un AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration plus marquée de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont également été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.

Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone : Selon les données rapportées dans la littérature, le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, chez les patients présentant une maladie athéroscléreuse établie, une insuffisance cardiaque ou un diabète avec lésions aux organes cibles, est relié à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparativement à l'administration d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone. La double inhibition (soit l'ajout d'un inhibiteur de l'ECA à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) doit se limiter à certains cas particuliers et exige une surveillance étroite de la fonction rénale.

Or : De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril (dont VASERETIC®) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Probénécide : Le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est quelque peu réduit lors du traitement conjoint avec le probénécide, sans toutefois que l'on observe une réduction de la diurèse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **La posologie doit être réglée en fonction des besoins de chaque patient.**
- **Les associations à teneurs fixes ne sont pas recommandées pour amorcer un traitement.**
- **La dose de VASERETIC[®] devrait être établie en réglant séparément la posologie des deux composants du médicament.**
- **Les patients hémodialysés doivent faire l'objet d'une attention spéciale.**
- **Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés VASERETIC[®] à 10 mg/25 mg.**

Dose recommandée et réglage de la posologie

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

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

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

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

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

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

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

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

SURDOSAGE

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

L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité).

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

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

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

VASERETIC[®] réunit l'activité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), l'énalapril, et celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

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

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

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

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

Pharmacodynamie

Énalapril

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

	C_{\max} ng/mL	$t_{1/2}$ (h)*	$ASC_{0-\infty}$ ng•h/mL
Dose unique moyenne	32,3	11	423

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

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

	C_{\max} ng/mL	$t_{1/2}$ (h)	ASC_{0-36} (ng•h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	Volume de distribution (L/kg)
Dose unique moyenne	127	5,6 à 14,8	978	257	0,83

Énalapril

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

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

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

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

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

Hydrochlorothiazide

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

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

Métabolisme : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé.

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

Énalapril – hydrochlorothiazide

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

Populations et situations particulières

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

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

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé VASERETIC[®] à 10 mg/25 mg est de couleur rouille, de forme ovale, estampillé MSD 720 d'un côté et avec une rainure de l'autre – 28 comprimés en plaquettes. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés VASERETIC[®] à 10 mg/25 mg.

Composition

Chaque comprimé VASERETIC[®] renferme 10 mg de maléate d'énalapril présent sous forme de 8 mg d'énalapril sodique et 25 mg d'hydrochlorothiazide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, bicarbonate de sodium, lactose, stéarate de magnésium et oxyde ferrique rouge (colorant).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénominations communes :

Maléate d'énalapril

Énalapril sodique

Hydrochlorothiazide

Noms chimiques :

L-proline-1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S)-, (Z)-2-butènedioate (1:1)

L-proline-1-[N-[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]-L-alanyl]-, (S), sodique (1:1)

Dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1

Formules moléculaires :

$C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$

$C_{20}H_{27}N_2NaO_5$

$C_7H_8ClN_3O_4S_2$

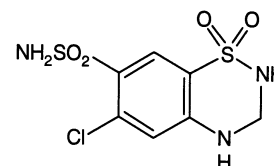
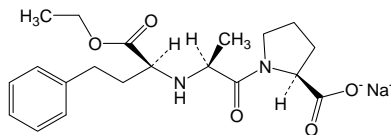
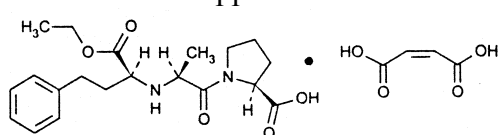
Poids moléculaires :

492,53

398,43

297,74

Formules développées :



Propriétés physicochimiques :

Le maléate d'énalapril se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé et possède un point de fusion qui se situe environ à 143 °C ou 144 °C. Il est modérément soluble dans l'eau (pH de 3,4), soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol et le diméthylformamide. Les valeurs de pK_a^1 et de pK_a^2 de la molécule de base sont respectivement de 3,0 et de 5,4.

L'hydrochlorothiazide est une substance cristalline blanche ou blanchâtre, peu soluble dans l'eau, mais qui se dissout facilement dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique et protocole de l'étude

Tableau 4 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)
2951	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (24 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg, deux fois par jour ou HCTZ à 25 mg, deux fois par jour ou Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, deux fois par jour Dose augmentée à 2 comprimés, deux fois par jour après 4 semaines si la TAD était ≥ 90 mmHg. Durée totale du traitement : 8 semaines	546 (Énalapril = 221, HCTZ = 222 et énalapril/HCTZ = 103)	21 à 65 ans
16	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (6 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, une fois par jour ou Propranolol à 40 mg/HCTZ à 25 mg, deux fois par jour Dose augmentée après 4 et 8 semaines si la TAD était > 85 mmHg. Durée totale du traitement : 12 semaines	151 (Énalapril/HCTZ = 76 et propranolol/HCTZ = 75)	20 à 68 ans

HCTZ = hydrochlorothiazide

Résultats de l'étude

Tableau 5 – Résultats de l'étude 2951 auprès de patients hypertendus

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

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

Tableau 6 – Résultats de l'étude 16 auprès de patients hypertendus

Paramètres principaux	Valeur associée et signification statistique pour l'énalapril/HCTZ	Valeur associée et signification statistique pour le témoin actif/HCTZ
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 4 semaines	-14,4	-12,6
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 8 semaines	-14,9	-13,6
Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales de la TAD en position couchée après 12 semaines	-16,8	-16,5

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Maléate d'énalapril

Mode d'action

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'adminis- tration	Dose	Résultats
Effet du maléate d'énalapril sur les concentrations sériques totales d'ECA chez les rats et les chiens	Rats mâles Sprague-Dawley	12 animaux d'expérience 6 témoins	orale	10 mg/kg/jour durant 7 ou 14 jours	Augmentation de l'ECA de 79 % en 7 jours et de 140 % en 14 jours.
	Beagles mâles	3 chiens	orale	10 mg/kg durant 7 ou 14 jours (selon le cas)	Augmentation de l'ECA de 30 % en 7 jours et de 48 % en 14 jours.
		3 chiens	orale	30 mg/kg/jour durant 3 jours	Augmentation de l'ECA de 1,5 fois.
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des rats et des chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats mâles Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	I.V. orale	3, 10, 30 µg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE ₅₀ est de 14,0 µg/kg par voie I.V. et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	I.V.	30, 130, 430, 1 430 µg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine. La DE ₅₀ est de 6,4 µg/kg pour l'énalaprilate et de 278 µg/kg pour le maléate d'énalapril.
Effet de l'énalaprilate sur la réaction de vasodilatation à la bradykinine du membre arrière du chien et sur la réaction de vasoconstriction aux angiotensines	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	I.V.	0,3 à 100 µg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE ₅₀ = 4,8 µg/kg (4,4 à 5,2 µg/kg).

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez des rats carencés en sodium	Rats mâles Sprague-Dawley	6 rats par groupe et au moins 8 groupes de traitement	orale	Énalapril : 1 à 10 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution de la tension systolique proportionnelle à la dose durant 3 heures ou plus.
Effet chez des rats dont l'hypertension est d'origine rénale (technique de Grollman)	Rats mâles Sprague-Dawley	6 à 8 rats dans la plupart des groupes de traitement	orale	Énalapril : 3,0 mg/kg	L'énalapril a entraîné une diminution moyenne de la tension systolique de \approx 20 mmHg et une légère tachycardie.
Rapport entre le blocage de l'angiotensine I et la baisse de la tension artérielle chez des rats spontanément hypertendus, des rats atteints d'hypertension rénale, des chiens atteints d'hypertension rénale et des chiens normotendus carencés en sodium	Rats Sprague-Dawley; chiens bâtards normotendus	Au moins 4 ou 5 rats par groupe et au moins 3 chiens par groupe	orale	Énalapril : 0,1 à 3 mg/kg	La période de diminution de la tension artérielle n'a pas correspondu à la période d'inhibition maximale de l'effet vasopresseur de l'angiotensine I.

Autres effets

Étude	Espèce/ lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Effets sur l'insuffisance rénale aiguë chez des chiens	Chiens bâtards	4 par groupe	orale	1,0 mg/kg, 2 fois par jour durant 3 jours	Aucune aggravation de l'insuffisance rénale aiguë.
Autoradiographie de l'organisme entier	Hamsters dorés	16 au minimum	orale	5 mg/kg	La moelle épinière et le cerveau des hamsters mâles et femelles n'ont présenté aucune trace de radioactivité.

Maléate d'énalapril et hydrochlorothiazide

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Maléate d'énalapril – Toxicité aiguë – Valeurs de la 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

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

^bNippon Merck-Banyu Co., Menuma, Japon

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

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	10 M + 10 F	orale	0, 10, 30, 90	<p>À toutes les doses Légère diminution du gain pondéral.</p> <p>À 30 et 90 mg/kg/jour Élévation de l'azote uréique sanguin reliée à la dose chez les rats mâles.</p>
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	<p>À toutes les doses Légère diminution du gain pondéral et du sodium sérique, légère augmentation du potassium sérique. Légère élévation du poids des reins et diminution du poids du cœur.</p> <p>À 30 et 90 mg/kg/jour Augmentation de l'azote uréique sanguin en fonction de la dose administrée.</p>
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	<p>Sacrifice après 6 mois d'étude Les rats mâles qui avaient reçu 90 mg/kg/jour présentaient un plus grand poids rénal que les animaux témoins ($p \leq 0,05$).</p> <p>Après un an d'étude Diminution du gain pondéral (7 % à 19 %) reliée à la dose. Élévation des taux d'azote uréique sanguin reliée à la dose chez les mâles qui avaient reçu 30 et 90 mg/kg/jour (valeurs allant jusqu'à 52,9 et 89,2 mg/100 mL, respectivement). Trois rats femelles à qui l'on avait donné de fortes doses ont présenté des taux élevés d'azote uréique sanguin. Les taux de potassium sérique ont augmenté (0,1 à 0,8 mEq/L) chez les rats mâles à la dose maximale. On a constaté que chez les rats qui avaient reçu 90 mg/kg/jour, le poids des reins était significativement supérieur ($p \leq 0,05$) à celui des animaux témoins.</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	20 M + 20 F	orale	0, 90 et 90 avec une solution salée comme boisson	<p>Sans solution salée complémentaire Gain pondéral inférieur (8 % à 19 %); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à 62,8 mg/100 mL).</p> <p>Avec une solution salée complémentaire Gain pondéral et taux d'azote uréique sanguin semblables à ceux des animaux témoins.</p>
Rat (carencé en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	orale	0, 90	Une potentialisation marquée de la toxicité qui s'est manifestée par la mort, une perte de poids, une augmentation importante des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium, ainsi que par une dégénérescence des tubules rénaux.
Beagle	1 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduite à 60 mg	<p>À 30 mg Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux (4 doses seulement).</p> <p>À des doses élevées 6/6 : morts (après 7 à 12 jours). Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose, de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium; diminution du sodium et des chlorures sériques; dégénérescence des tubules rénaux et augmentation des graisses hépatocellulaires.</p>
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	<p>À toutes les doses Légère diminution du sodium sérique.</p> <p>À 30 mg 2/6 : morts Élévation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux.</p> <p>À 90 mg 5/6 : morts Augmentation de l'azote uréique sanguin, du glucose sérique, de l'ASAT, de l'ALAT, des phosphatases alcalines et du potassium. Diminution des chlorures sériques; dégénérescence tubulaire rénale; augmentation des graisses hépatocellulaires; nécrose hépatocellulaire.</p>

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Beagle	1 an	5 M + 5 F	orale	0, 3, 5, 15	Aucun changement provoqué par le médicament.
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 60 avec ou sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</p> <p>3/6 : morts</p> <p>4/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin</p> <p>3/6 : diminution des chlorures sériques, élévation de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium</p> <p>1/6 : augmentation des phosphatases alcalines</p> <p>1/6 : lésions hépatocellulaires (chez le 1^{er} animal mort)</p> <p>5/6 : lésions rénales (3 nécroses modérées des tubules rénaux et 2 légères)</p> <p>Chiens traités ayant reçu la solution salée</p> <p>0/6 : mort</p> <p>3/6 : élévation des taux d'azote uréique sanguin</p> <p>1/6 : nécrose très légère des tubules rénaux et vacuolisation modérée des cellules tubulaires</p>
Beagle	15 jours	3 M + 3 F	orale	0, 90 avec ou sans solution salée complémentaire	<p>Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée</p> <p>6/6 : morts</p> <p>6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et de l'ALAT</p> <p>5/6 : augmentation de l'ASAT</p> <p>2/6 : augmentation du potassium sérique</p> <p>5/6 : dégénérescence marquée des tubules rénaux</p> <p>1/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux</p> <p>6/6 : atrophie légère, modérée ou marquée du thymus</p> <p>3/6 : ulcération de l'œsophage distal</p> <p>2/6 : lésions de la muqueuse buccale</p> <p>Chiens traités ayant reçu la solution salée</p> <p>2/6 : morts</p> <p>6/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine</p> <p>3/6 : augmentation de l'ASAT et de l'ALAT</p> <p>0/6 : élévation du potassium</p> <p>2/6 : dégénérescence modérée des tubules rénaux</p> <p>4/6 : dégénérescence légère des tubules rénaux</p> <p>4/6 : atrophie légère ou modérée du thymus</p> <p>3/6 : lésions hépatiques</p>

Études sur la tératogénèse

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

Études sur la reproduction et le développement postnatal

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat (Charles River CD)	15 M + 30 F	0, 10, 30, 90	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 quelle que soit la dose. Mâles ayant reçu 30 et 90 mg/kg/jour – après 6 semaines de traitement, chez les mâles F0, âgés de 14 semaines environ, augmentation de la formation de bouchons de sperme et de lacérations génitales – à la fin du traitement, réduction significative du gain pondéral chez les mâles F0 – après le sevrage, légère diminution du gain pondéral moyen liée au traitement chez les mâles F1 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 F1, à 90 mg/kg/jour la première journée du post-partum, suivie d'un retard dans le développement post-natal; augmentation de la mortalité chez les ratons F1, à 30 et 90 mg/kg/jour durant la lactation.

Études sur la mutagenèse

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

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

Études sur la carcinogénèse

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

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

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 faible modification, à des doses non significatives sur le plan clinique. L'administration préalable de 900 mg/kg d'hydrochlorothiazide par voie orale chez les souris n'a eu aucun effet sur la toxicité aiguë de l'énalapril administré par voie orale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH, Ferber F, Abrams WB, Gavras H, Brunner HR. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-70.
2. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers; relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:363-68.
3. Biollaz J, Brunner HR, Gavras I, Waeber B, Gavras H. Antihypertensive therapy with MK-421: Angiotensin II - Renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade, *J Cardiovasc Pharmacol*. 1982;4:966-72.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:461-67.
5. Cleary JD, Taylor JW. Enalapril: a new angiotensin converting enzyme inhibitor, *Drug Intell Clin Pharm*. 1986; 20(3)177-86.
6. Cleland JGF, Dargie HJ, McAlpine H, Ball SG, Morton JJ, Robertson JIS, Ford I. Severe hypotension after first dose of enalapril in heart failure. *Br Med J* 1985;291:1309-12.
7. Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH. Evaluation of a long-acting converting enzyme inhibitor (enalapril) for the treatment of chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(4):1154-59.
8. Gavras H, Waeber B, Gavras I, Biollaz J, Brunner HR, Davies RO. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor "MK-421". *Lancet* 1981;ii:543-47.
9. Gomez HJ, Cirillo VJ. Angiotensin converting enzyme inhibitors: The clinical pharmacology of captopril and enalapril maleate. *Clinical pharmacology and therapeutics (International Congress Series No. 604)*, Velasco, M. ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1983;52-57.
10. Hodsman GP, Brown JJ, Davies DL, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Murray GD, Robertson JIS. Converting-enzyme inhibitor enalapril (MK421) in treatment of hypertension with renal artery stenosis. *Br Med J* 1982;285:1697-99.

11. Hodsman G.P.; et al.: Enalapril (MK421) in the treatment of hypertension with renal artery stenosis, (Symposium on the renin-angiotensin-aldosterone system: treatment of hypertension and heart failure, Milan, Italy, 28 May 1983), J Hypertension 1(Supp. 1):109-117, 1983.
12. Ibsen H, Egan B, Osterziel K, Vander A, Julius S. Reflex-hemodynamic adjustments and baroreflex sensitivity during converting enzyme inhibition with MK-421 in normal humans. Hypertension 1983;5 (Suppl. I):184-91.
13. Larochelle P, Carruthers SG, Krip G. Comparison of monotherapy with enalapril and atenolol in mild to moderate hypertension. Can Med Assoc J 1987; 37:803-808.
14. McNabb WR, Brooks BA, Noormohamed, Lant AF, Gomez HJ, Cirillo VJ, Hichens M, Bolognese JA. The effect of enalapril on serum prolactin. Br J Clin Pharmacol 1983;15:752-54.
15. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: the cardiovascular, endocrine and autonomic effects of MK421 (enalapril) and MK521. Br J Clin Pharmacol 1982;14:347-55.
16. Wilkins LA, Dustan HP, Walker FJ, Oparil S. Enalapril in low-renin essential hypertension. Clin Pharmacol Ther 1983;34(3):297-302.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**



comprimés d'énalapril et d'hydrochlorothiazide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VASERETIC® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de VASERETIC®. Pour toute question au sujet de ces médicaments, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

- Réduction de la tension artérielle

Si votre médecin vous a recommandé un régime alimentaire précis, par exemple réduire votre consommation de sel, suivez rigoureusement ses directives. Ces mesures peuvent aider le médicament à maîtriser votre tension artérielle. Votre médecin peut également vous demander de perdre du poids; suivez ses recommandations.

Les effets de ce médicament

Lorsque la tension artérielle est élevée, le travail du cœur et des artères augmente, de sorte qu'avec le temps, le fonctionnement de ces organes se trouve altéré. Ce mauvais fonctionnement peut alors entraîner une détérioration des organes vitaux tels que le cerveau, le cœur et les reins, et mener à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie vasculaire ou une maladie rénale.

VASERETIC® est la marque déposée pour l'association des substances appelées énalapril et hydrochlorothiazide.

L'énalapril fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ces médicaments abaissent la tension artérielle en bloquant spécifiquement une substance sécrétée naturellement par l'organisme, l'angiotensine II. Normalement, l'angiotensine II contracte les vaisseaux sanguins. L'énalapril entraîne leur relaxation et favorise ainsi l'abaissement de la tension artérielle.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique (médicament qui « élimine l'eau ») qui aide à réduire l'œdème (enflure causée par une rétention d'eau).

Cette association médicamenteuse est délivrée **sur ordonnance médicale seulement**.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, **mais il aide à la maîtriser**. Il est donc important de continuer à prendre régulièrement vos comprimés afin d'empêcher votre tension artérielle d'augmenter. Il est possible que vous ayez à suivre un traitement contre l'hypertension toute votre vie.

Allez régulièrement à vos rendez-vous chez le médecin, même si vous vous sentez bien. En effet, il se peut que vous ne ressentiez aucun symptôme d'hypertension artérielle car ceux-ci ne sont pas toujours évidents, mais votre médecin peut mesurer facilement votre tension artérielle et vérifier si le médicament agit efficacement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre VASERETIC® dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à VASERETIC® ou à l'un de ses composants.
- Vous êtes allergique aux dérivés des sulfonamides. Si vous n'êtes pas certain de savoir quels sont ces médicaments, demandez-le à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Vous êtes incapable de produire de l'urine.
- Vous avez déjà eu un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler.
- Vous avez reçu le diagnostic d'une affection causant un gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou une difficulté à respirer ou à avaler d'apparition soudaine attribuable à des facteurs génétiques ou dont la cause est inconnue (voir Effets secondaires et mesures à prendre).

Les ingrédients médicinaux

Le comprimé VASERETIC® renferme du maléate d'énalapril présent sous forme d'énalapril sodique et de l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux importants

Le comprimé VASERETIC® renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, bicarbonate de sodium, lactose, stéarate de magnésium et oxyde ferrique rouge (colorant).

Les formes posologiques

Comprimés VASERETIC® à 10 mg/25 mg (rouille).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

VASERETIC® ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec VASERETIC®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Lire les informations suivantes avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que l'une des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin ou à votre pharmacien :

- Vous avez déjà pris l'un des médicaments suivants et vous avez manifesté une allergie ou subi des effets secondaires : hydrochlorothiazide ou tout autre diurétique ou médicament qui « élimine l'eau »; sulfamides; énalapril ou tout autre médicament de la même classe – les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – comme l'énalapril, le lisinopril, le captopril, en particulier si cette réaction s'est manifestée par un gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Ces symptômes sont entraînés par des maladies qu'on appelle œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.
- **Vous ne devriez pas prendre ce médicament si vous êtes atteint d'un œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique (c'est-à-dire de cause inconnue).**
- Des étourdissements ou de la somnolence peuvent parfois survenir lors de la prise de médicaments pour abaisser la tension artérielle. Par conséquent, attendez de savoir comment vous réagissez au médicament avant d'effectuer une tâche qui peut demander de la vigilance (conduire une voiture ou utiliser une machine potentiellement dangereuse).
- Les patients de race noire sont plus susceptibles de présenter des réactions de ce type lors de la prise d'un inhibiteur de l'ECA.
- **Vous êtes enceinte, pensez le devenir ou vous allaitez.** La prise de VASERETIC® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant le traitement avec VASERETIC®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Il est possible que VASERETIC® passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec VASERETIC®.
- Votre tension artérielle est faible (si tel est le cas, vous pourriez ressentir une sensation de faiblesse et des étourdissements, particulièrement en position debout). Si de telles réactions se manifestent, notamment au cours des premiers jours de traitement, avisez votre médecin. Cessez la prise du médicament dans les cas d'évanouissements, jusqu'à ce que vous ayez consulté votre médecin traitant.
- Vous êtes soumis à des séances d'hémodialyse.
- Vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes :
 - diabète,
 - maladie cardiaque ou vasculaire,
 - maladie du foie,
 - maladie des reins ou difficulté à produire une quantité suffisante d'urine,
 - asthme bronchique,
 - lupus érythémateux ou antécédents de cette maladie,
 - goutte ou antécédents de goutte.

- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous prenez un diurétique (médicament « qui élimine l'eau ») ou des suppléments potassiques.
- Vous utilisez des succédanés du sel qui contiennent du potassium dans votre alimentation.

Vous devez aussi aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous avez présenté récemment des vomissements ou une diarrhée excessifs.

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

N'oubliez pas – Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.**

Ne plus utiliser un médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ne prenez pas d'autres médicaments, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin ou votre pharmacien. Certains médicaments tendent à augmenter votre tension artérielle, par exemple les produits vendus sans ordonnance pour diminuer l'appétit ou pour maîtriser l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foins et la sinusite, ou des agents qui pourraient également entraîner une interaction défavorable avec VASERETIC®.

Votre médecin ou votre pharmacien doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit un médicament délivré sur ordonnance ou obtenu en vente libre. Il est très important de l'informer de la prise des médicaments suivants :

- des diurétiques ou médicaments qui « éliminent l'eau »
- tout autre médicament qui réduit la tension artérielle
- des médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments potassiques ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium, car ils pourraient faire augmenter les taux sanguins de potassium et entraîner des conséquences graves. Dans ce cas, votre médecin devra peut-être modifier la dose de VASERETIC® que vous prenez ou surveiller votre taux sanguin de potassium
- des médicaments contre le diabète ou de l'insuline, ou les deux
- le lithium (médicament utilisé pour traiter un certain type de dépression)
- certains médicaments contre la douleur et l'arthrite, y compris les sels d'or et les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- l'alcool
- des corticostéroïdes
- des résines tels la cholestyramine et le colestipol (pour abaisser les taux élevés de cholestérol)
- le probénécide (médicament qui traite la goutte)
- la d-tubocurarine (relaxant musculaire)
- des barbituriques
- des narcotiques

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin.
- L'absorption de ce médicament n'est pas influencée par les aliments; il peut donc être pris avec ou sans aliments.
- Faites en sorte de prendre ce médicament tous les jours à la même heure; c'est un bon moyen pour ne pas l'oublier.
- Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés VASERETIC® à 10 mg/25 mg.
- La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser deux comprimés VASERETIC® à 10 mg/25 mg.

Dose excessive

- En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme. Les symptômes les plus probables seraient une sensation de faiblesse ou des étourdissements dus à une baisse brusque ou marquée de la tension artérielle.

Dose oubliée

- Si vous oubliez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à condition que le laps de temps écoulé ne dépasse pas 6 heures. Revenez ensuite à votre horaire habituel. **Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament, y compris VASERETIC®, peut provoquer des effets secondaires. La plupart des personnes ne ressentent aucun effet indésirable à la prise de ce médicament; toutefois, consultez votre médecin dès que vous notez l'une des réactions suivantes, si vous présentez d'autres effets secondaires ou si votre état ne s'améliore pas ou s'aggrave.

- Il se peut que votre peau devienne plus sensible au soleil. Évitez de vous exposer trop longtemps au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire.
- Toux sèche, mal de gorge.
- Impuissance.
- Picotements de la peau.
- La dose initiale peut provoquer une réduction de la tension artérielle plus importante que celle qui sera observée lors de la poursuite du traitement. Une sensation de faiblesse et des étourdissements pourraient en résulter. Couchez-vous pour atténuer les symptômes. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir plus d'information.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents			
Douleur thoracique		√	
Étourdissements/perte de conscience/sensation de tête légère, particulièrement après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante due à la chaleur			√
Fatigue	√		
Maux de tête	√		
Basse tension artérielle		√	
Toux persistante		√	
Nausées/vomissements/diarrhée	√		
Accélération du rythme cardiaque	√		
Éruptions cutanées/démangeaisons		√	
Essoufflement		√	
Peu fréquents			
Douleur abdominale	√		
Réactions allergiques/œdème angioneurotique (difficulté soudaine à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, des mains ou des pieds)			√
Symptômes de type grippal (fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit)			√
Insuffisance hépatique telle que jaunisse et urine foncée/brune		√	
Perte d'appétit	√		
Insuffisance rénale/diminution de la production d'urine	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec VASERETIC®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à une température de 15 °C à 30 °C, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, et en évitant les endroits humides comme la salle de bain ou la cuisine.

Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

ou à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
- par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-496-9092, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire–Dorval, QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.merck.ca>
ou en communiquant avec Merck Canada Inc.,
au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 3 novembre 2011

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

©2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.**
Tous droits réservés.

