MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

VASERETIC®

(énalapril et hydrochlorothiazide)

Comprimés à 10 mg/25 mg, pour administration par voie orale

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

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

Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.organon.ca

Date d'approbation initiale :
4 juillet 1990

Date de révision :
04 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265020

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	2021-06
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2021-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2021-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	2021-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-11

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLE 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 Dose recommandée et modification posologique 5

4.4 Administration 6

4.5 Dose oubliée 6

5 SURDOSAGE 6

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement 14

7.1.3 Enfants 14

7.1.4 Personnes âgées 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques 15
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 18
9.1 Interactions médicamenteuses graves 18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 18
9.4 Interactions médicament-médicament 18
9.5 Interactions médicament-aliment 25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 25
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 25
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 25
10.1 Mode d'action 25
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 27
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 28
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 28
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 29
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 29
14 ESSAIS CLINIQUES 30
14.1 Essais cliniques par indication 30
15 MICROBIOLOGIE 31
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VASERETIC® (énalapril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

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

En administrant VASERETIC®, il faut tenir compte des risques d'angiœdème (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

VASERETIC® n'est pas indiqué pour amorcer un traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de VASERETIC® dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

VASERETIC® est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit ou à un ingrédient de sa formulation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE;
- chez les patients qui ont des antécédents d'angiœdème associé à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- chez les patients qui sont atteints d'un angiœdème héréditaire ou idiopathique;
- chez les patients qui font de l'anurie ou qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides, 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 m^2), en raison du composant énalapril (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 9.4 Interactions médicament-médicament). Cette contre-indication s'applique à tous les inhibiteurs de l'ECA, y compris VASERETIC®;
- en association avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril). Ne pas administrer VASERETIC® dans les 36 heures suivant le passage au 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

- 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être ajustée en fonction des besoins de chaque patient.
- Les associations à teneurs fixes ne sont pas recommandées pour amorcer un traitement.
- 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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

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.

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

Chez les patients qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale d'énalapril peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement à l'énalapril afin de réduire les risques d'hypotension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire). S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de l'énalapril seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques.

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

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

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

Lorsque l'état des patients atteints d'insuffisance rénale grave requiert l'administration concomitante d'un traitement diurétique, il est préférable d'ajouter à l'énalapril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, VASERETIC® n'est pas recommandé pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Arrêt du traitement

Dès la survenue de l'angiœdème, 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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Si de l'hyperazotémie ou de l'oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Le traitement par VASERETIC doit être interrompu et remplacé par un traitement approprié si le patient présente un syndrome de détresse respiratoire aiguë (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Photosensibilité).

4.4 Administration

VASERETIC® est destiné à la prise par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés de VASERETIC® à 10 mg/25 mg.

4.5 Dose oubliée

Il faut aviser les patients que s'ils oublient de prendre une dose de VASERETIC®, ils doivent attendre l'heure prévue de leur prochaine prise et ne pas doubler la dose suivante pour compenser la dose oubliée.

5 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.

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. L'énalaprilate peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

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.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé* à 10 mg/25 mg**	Amidon de maïs, amidon prégélifié, bicarbonate de sodium, lactose, oxyde ferrique rouge (colorant) et stéarate de magnésium

* 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.

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.

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.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Angiœdème : On a rapporté de rares cas d'angiœdème 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'angiœdème 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 angiœdème 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.

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 angiœdème, l'administration d'autres doses du médicament est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

La fréquence de l'angiœdème 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'angiœdème sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'angiœdème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères, « mammalian target of rapamycin » en anglais) [p. ex., le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus] peuvent présenter un risque accru d'angiœdème. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la néprilysine peuvent présenter un risque accru d'angiœdème (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) [comme l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine] peuvent présenter un risque accru d'angiœdème (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance.

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

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

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans certaines études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur après une utilisation cumulée prolongée (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes possibles à l'origine du CPAM (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de CPAM. Ils doivent être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour l'apparition de toute nouvelle lésion ou tout changement à des lésions existantes et de signaler rapidement toutes lésions suspectes. Les patients doivent également limiter leur exposition au soleil, éviter l'utilisation d'équipement de bronzage intérieur et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex., un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide peut être envisagé chez les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de CPAM (p. ex., peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant) [voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché].

Cardiovasculaire

Hypotension : Les patients chez qui un traitement par l'énalapril et un diurétique sont instaurés simultanément peuvent présenter une hypotension symptomatique (voir 9.4 Interactions médicament-médicament).

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 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

À l'occasion, des étourdissements et de la fatigue peuvent survenir et plus particulièrement lors de l'instauration du traitement (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES); par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Considérations péri-opératoires

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.

Endocrinien/métabolisme

Une évaluation initiale et périodique du taux sérique d'électrolytes s'impose à intervalles appropriés pour déceler d'éventuels déséquilibres.

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 hypomagnésiémie 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.

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.

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 8 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 inexpliqué (voir RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT), 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 9.4 Interactions médicament-médicament].

Ophtalmologique

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

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

Oreille/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.

Photosensibilité

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

Rénal

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant énalapril de VASERETIC®, 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 m^2) [voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament]. 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.

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, de succédanés du sel qui contiennent du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime). Les suppléments potassiques, les diurétiques d'épargne potassique, les succédanés du sel qui contiennent du potassium ou les autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique 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 9.4 Interactions médicament-médicament).

Respiratoire

De très rares cas sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë, notamment de pneumonite et d'œdème pulmonaire ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché).

Un œdème pulmonaire se manifeste généralement dans les minutes ou les heures suivant la prise de l'hydrochlorothiazide. À l'apparition, les symptômes comprennent une dyspnée, une fièvre, une détérioration de la fonction pulmonaire et une hypotension. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré chez des patients ayant déjà présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë survenu à la suite de la prise d'hydrochlorothiazide.

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées menées auprès de 1 580 patients hypertendus dont plus de 300 ont été traités pendant un an ou davantage, les effets indésirables les plus sévères ont été les suivants : angiœdème (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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

Tableau 2 – 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
Affections cardiovasculaires		
Douleur thoracique	1,1	*
Syncope	1,3	*
Hypotension orthostatique	1,5	*
Palpitations	1,0	*
Affections de la peau		
Éruptions cutanées	1,3	*
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	2,1	1,7
Nausées	2,5	1,7
Vomissements	1,6	*
Douleur abdominale	1,1	*
Affections musculosquelettiques		
Crampes musculaires	2,7	0,9
Affections du système nerveux/psychiatriques		
Céphalées	5,5	9,1
Étourdissements	8,6	4,3
Paresthésie	1,1	*
Affections respiratoires		
Toux	3,5	0,9
Affections génito-urinaires		
Impuissance	2,2	0,5

* Absence de données

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Affections cardiovasculaires : hypotension, infarctus du myocarde, tachycardie
Affections gastro-intestinales : dysphagie, dyspepsie, constipation, flatulences, sécheresse de la bouche
Troubles de l'audition : acouphène
Affections hématologiques : anémie
Réactions d'hypersensibilité : angiœdème

Troubles du métabolisme et de la nutrition : goutte
Affections musculosquelettiques : dorsalgie, arthralgie
Affections du système nerveux/psychiatriques : insomnie, nervosité, somnolence, vertiges
Affections respiratoires : dyspnée
Affections de la peau : prurit, hyperhidrose, diaphorèse
Organes des sens : altération du goût
Affections génito-urinaires : insuffisance rénale, oligurie, protéinurie, diminution de la libido, infection des voies urinaires

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats anormaux observés dans les études cliniques

Hyperkaliémie : (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal)

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 hématocrite : On a observé fréquemment une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités), asthénie.

Affections cardiovasculaires
Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire), embolie et infarctus pulmonaires, œdème pulmonaire, angine de poitrine, arythmie notamment tachycardie et bradycardie auriculaires, fibrillation auriculaire, hypotension, palpitations, phénomène de Raynaud.

Affections gastro-intestinales
Iléus, pancréatite, insuffisance hépatique, hépatite (jaunisse hépatocellulaire ou cholestatique), anomalies de la fonction hépatique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique), méléna, anorexie, dyspepsie, constipation, flatulences, glossite, stomatite, sécheresse de la bouche.

Affections endocriniennes
Syndrome d'antidiurèse inappropriée

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Goutte

Affections musculosquelettiques
Crampes musculaires, arthralgie.

Cancer de la peau autre que le mélanome
Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que le risque de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est plus élevé avec une utilisation croissante d'hydrochlorothiazide. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada suggèrent, avec une incertitude importante, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 112 à 133 cas supplémentaires) de CSC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de trois études d'observation);
- 31 cas supplémentaires (IC à 95 %, de 24 à 37 cas supplémentaires) de CBC par 1 000 patients traités comparativement aux patients qui n'ont pas reçu d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de deux études d'observation).

Affections du système nerveux/psychiatriques
Vertiges, dépression, confusion, ataxie, somnolence, insomnie, nervosité, neuropathie périphérique (p. ex., paresthésie, dysesthésie), rêves bizarres.

Affections respiratoires
Bronchospasme, rhinorrhée, mal de gorge et enrouement, asthme, infection des voies respiratoires supérieures, infiltrats pulmonaires, pneumonite à éosinophiles, syndrome de détresse respiratoire, pneumonite et œdème pulmonaire. Les cas de syndrome de détresse respiratoire signalés sont très rares.

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

Organes des sens
Vision brouillée, altération du goût, anosmie, acouphène, conjonctivite, sécheresse des yeux, larmoiement, hypoacousie.

Affections génito-urinaires
Insuffisance rénale, oligurie, dysfonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), douleur au flanc, gynécomastie, impuissance, diminution de la libido.

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

Résultats anormaux aux analyses de laboratoire
Hyponatrémie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante de lithium et de VASERETIC® n'est pas recommandée.
- L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversation de l'angiotensine (IECA), tel que le composant énalapril de VASERETIC®, en association avec l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (DFG < 60 mL/min/1,73 m^2).
- VASERETIC® est contre-indiqué en association avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril). Ne pas administrer VASERETIC® dans les 36 heures suivant le passage au 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 3 à la section 9.4 Interactions médicament-médicament.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents qui augmentent le taux de potassium sérique	T	L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques, de succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., des produits qui contiennent du triméthoprime) peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique.	Comme l'énalapril diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée, avec prudence, et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. 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 substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.
Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique		Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec précaution. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui de l'énalapril.	Effet : Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui de l'énalapril. Résultats cliniques : Les agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés avec prudence.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter toute consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques, en particulier à l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex., insuline	ÉC	Une hyperglycémie provoquée par des diurétiques thiazidiques	Il faut surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer, au besoin,

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
conventionnelle et antihyperglycémiants oraux)		peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	des suppléments de potassium pour maintenir les taux de potassium et ajuster la posologie des médicaments contre le diabète, s'il y a lieu.
Antihypertenseurs	ÉC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélosuppresseurs.	Chez les patients recevant ce type d'association médicamenteuse, l'état hématologique doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Résines fixatrices des acides biliaires (p. ex., résines comme la cholestyramine et le colestipol)	ÉC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines anioniques. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement, de son absorption gastro-intestinale. L'administration de diurétiques thiazidiques 4 heures après la prise d'une résine fixatrice des acides biliaires réduit de 30 % à 35 % l'absorption de l'hydrochlorothiazide.	Il faut administrer le diurétique thiazidique deux à quatre heures avant ou six heures après l'administration de la résine fixatrice des acides biliaires. L'ordre selon lequel les médicaments sont administrés doit être maintenu. Il faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion rénale et augmenter la libération osseuse du calcium.	Il faut surveiller le taux de calcium sérique, en particulier avec l'administration concomitante de fortes doses de suppléments de calcium. Une réduction de la dose des suppléments de calcium ou de vitamine D, ou encore l'abandon de ces suppléments, peut s'avérer nécessaire.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Leur administration avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.	Il faut surveiller les taux de potassium sérique, et ajuster la posologie des médicaments, au besoin.
Digoxine	ÉC	Les troubles électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques, soit l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut causer des événements arythmiques fatals.	On doit user de prudence lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine conjointement. Les taux d'électrolytes et de digoxine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Des suppléments potassiques ou un ajustement de la posologie de la digoxine ou du diurétique thiazidique peuvent être nécessaires, au besoin.
Diurétiques	ÉC	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 à 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.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c.-à-d., les agents anticholinergiques, comme l'atropine, et les agents procinétiques, comme le métoclopramide et la dompéridone	ÉC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les agents procinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un ajustement de la posologie des diurétiques thiazidiques peut s'avérer nécessaire.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou de médicaments contenant de l'aliskirène		La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine.
Or		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés, quoique rarement, chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris l'énalapril.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.
Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Lithium	ÉC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et sont associés à un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, une réduction de 50 % de la dose de lithium et une surveillance étroite des taux de lithium sont requises.
Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) [p. ex., le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus]	C, ÉCR	L'administration concomitante d'un inhibiteur de la protéine mTOR peut augmenter le risque d'angiœdème.	La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteurs de la néprilysine (p. ex., le sacubitril)		L'administration concomitante d'un inhibiteur de la néprilysine peut augmenter le risque d'angiœdème.	Voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2	ÉC	L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif de l'énalapril. Chez certains patients présentant une dysfonction rénale (p. ex., patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) traités au moyen d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont également été rapportés. Par	Si un traitement d'association est nécessaire, la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie des médicaments peut s'avérer nécessaire.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients. Selon les données rapportées dans la littérature, le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, chez les patients présentant une maladie athéroscléreuse établie, une insuffisance cardiaque ou un diabète avec lésions aux organes cibles, est relié à une fréquence plus élevée d'hypotension, de syncope, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), comparativement à l'administration d'un seul inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone.	
Amines pressives (p. ex., la norépinéphrine)	T	En présence de diurétiques thiazidiques, il existe une diminution possible des effets des amines vasopressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Probénécide		Le taux d'élimination de l'hydrochlorothiazide est quelque peu réduit lors du traitement conjoint avec le probénécide, sans toutefois que l'on observe une réduction de la diurèse.	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline]	T, C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Myélorelaxants de la famille du curare (p. ex., tubocurare)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myélorelaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	ÉC	Hypokaliémie additionnelle. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les concentrations sériques de topiramate.	Il faut surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques.
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (p. ex., alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	C	L'administration concomitante d'un inhibiteur de la DPP-4 peut augmenter le risque d'angiœdème.	La prudence est de mise si l'on administre un inhibiteur de la DPP-4 avec un inhibiteur de l'ECA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 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. 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 influer 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. 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans certains cas, plusieurs semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

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

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – 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	$t_{½}$ (h)*	$ASC_{0-\infty}$ ng•h/mL
Dose unique moyenne	32,3	11	423

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

Tableau 5 – 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	$t_{½}$ (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

<u>Énalapril</u>

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.

Élimination
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.

<u>Hydrochlorothiazide</u>

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.

Élimination
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 états pathologiques particuliers

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

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

Insuffisance rénale : Le métabolisme et l'excrétion de l'énalapril et de l'énalaprilate chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sont comparables à ceux observés chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le débit de filtration glomérulaire se situe au-dessus de 30 mL/min (0,50 mL/s). Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 mL/min ($\leq$ 0,50 mL/s), les concentrations maximale et minimale d'énalaprilate augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre peut être retardé. À ce niveau d'insuffisance rénale, la demi-vie effective de l'énalaprilate après l'administration de doses multiples d'énalapril est prolongée (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'énalaprilate est dialysable à un taux de 62 mL/min (1,03 mL/s).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est nécessaire pour ce médicament.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Maléate d'énalapril	Énalapril sodique	Hydrochlorothiazide
Nom chimique : 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-sulfon-amide 1,1
Formule moléculaire : $C_{20}H_{28}N_2O_5.C_4H_4O_4$	$C_{20}H_{27}N_2NaO_5$	$C_7H_8ClN_3O_4S_2$
Masse moléculaire : 492,53	398,43	297,74
Formule de structure :		
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 pKa^1 et de pKa^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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Hypertension

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour l'hypertension

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)
2951	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (24 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg, deux fois par jour ou HCTZ à 25 mg, deux fois par jour ou Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, deux fois par jour Dose augmentée à 2 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 aléatoire, en mode parallèle et contrôlée par comparateur actif (6 investigateurs)	Voie orale Énalapril à 10 mg/HCTZ à 25 mg, une fois par jour ou Propanolol 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 propanolol/ HCTZ = 75)	20 à 68 ans

HCTZ = hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Paramètre(s) primaire(s)	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

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Maléate d'énalapril

Tableau 9 – Mode d'action

Étude	Espèce/ lignée	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 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 *in vivo* de l'ECA chez des rats et des chiens anesthésiés et non anesthésiés	Rats mâles Sprague-Dawley (Blue Spruce)	6 rats	I.V. orale	3, 10, 30 mcg/kg 0,1, 0,3, 1,0 et 3,0 mg/kg	La DE_{50} est de 14,0 mcg/kg par voie I.V. et de 0,29 mg/kg par voie orale.
	Beagles ou chiens bâtards (mâles et femelles)	6 chiens par dose	I.V.	30, 130, 430, 1 430 mcg/kg	Inhibition proportionnelle à la dose de la réponse vasopressive à l'angiotensine. La DE_{50} est de 6,4 mcg/kg pour l'énalaprilate et de 278 mcg/kg pour le maléate d'énalapril.
Effet de l'énalaprilate sur la réaction de vasodilatation à la bradykinine du membre arrière du chien et sur la réaction de vasoconstriction aux angiotensines	Chiens anesthésiés, mâles ou femelles	4 chiens	I.V.	0,3 à 100 mcg/kg	Inhibition locale de l'ECA : (énalaprilate) DE_{50} = 4,8 mcg/kg (4,4 à 5,2 mcg/kg).

Tableau 10 – Effets sur la tension artérielle

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

Tableau 11 – 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 générale :

Tableau 12 – Maléate d'énalapril – Toxicité aiguë – Valeurs de la DL_{50}

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 et perte de la capacité de se redresser, ataxie, dyspnée et convulsions cloniques.

Tableau 13 – 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 90 mg/kg/jour Élévation de l'azote uréique sanguin reliée à la dose chez les rats mâles.
Rat	3 mois	15 M + 15 F	orale	0, 10, 30, 90	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. À 30 et 90 mg/kg/jour Augmentation de l'azote uréique sanguin en fonction de la dose administrée.

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 an	25 M + 25 F	orale	0, 10, 30, 90	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 ($p \leq 0,05$). 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.
Rat	1 mois	20 M + 20 F	orale	0, 90 et 90 avec une solution salée comme boisson	Sans solution salée complémentaire Gain pondéral inférieur (8 % à 19 %); augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à 62,8 mg/100 mL). Avec une solution salée complémentaire Gain pondéral et taux d'azote uréique sanguin semblables à ceux des animaux témoins.
Rat (carencé en sodium)	3 semaines	30 M + 30 F	orale	0, 90	Une potentialisation marquée de la toxicité qui s'est manifestée par la mort, une perte de poids, une augmentation importante des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium, ainsi que par une dégénérescence des tubules rénaux.

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Beagle	1 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (4 doses seulement) réduite à 60 mg	À 30 mg Chez un chien, élévation de l'azote uréique sanguin et dégénérescence des tubules rénaux (4 doses seulement). 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.
Beagle	3 mois	3 M + 3 F	orale	0, 10, 30, 90 (7 doses seulement)	À toutes les doses Légère diminution du sodium sérique. À 30 mg 2/6 : morts Élévation de l'azote uréique sanguin et du glucose sérique; dégénérescence des tubules rénaux. 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.
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	Chiens traités n'ayant pas reçu la solution salée 3/6 : morts 4/6 : augmentation des taux d'azote uréique sanguin 3/6 : diminution des chlorures sériques, élévation de l'ASAT, de l'ALAT et du potassium 1/6 : augmentation des phosphatases alcalines

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

Tableau 14 – Études sur la tératogenèse

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 15e jour de gestation au 20e jour de lactation	À toutes les doses diminution du gain pondéral de la mère du 15e au 20e jour retard de croissance relié à la dose de la génération F1 durant la lactation À 90 mg/kg/jour le poids moyen, par portée, des ratons 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 6e au 17e 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 6e au 17e jour de gestation	Rats traités n'ayant pas reçu de solution salée 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 14e côte diminution du nombre de fœtus présentant une ossification des vertèbres caudales Rats traités ayant reçu une solution salée 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 6e au 18e jour de gestation	À 3 et 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 n'a été observé

Tableau 15 – 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.

Mutagénicité : 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 mutagénicité 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.

Cancérogénicité : 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.

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.

Hydrochlorothiazide
Les données expérimentales disponibles ont révélé des résultats inconsistants quant à l'activité carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez le rat et la souris, y compris des données contradictoires sur la survenue d'adénomes hépatiques observés chez la souris mâle, à la dose la plus élevée et de phéochromocytomes surrénaux observés dans une étude chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. Par conséquent, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vivo*, 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 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

VASERETIC®

comprimés d'énalapril et d'hydrochlorothiazide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VASERETIC®** 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 de **VASERETIC®**.

Mises en garde et précautions importantes

VASERETIC® **ne** doit **pas** être pris pendant la grossesse. La prise de VASERETIC® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions pour votre bébé et même causer son décès. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec VASERETIC®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **le plus tôt possible**.

Pour quoi VASERETIC® est-il utilisé?

VASERETIC® est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle (haute pression) chez l'adulte.

Comment VASERETIC® agit-il?

VASERETIC® contient les deux ingrédients médicinaux suivants :

- **Énalapril :** Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). 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 inhibiteurs de l'ECA 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 :** Appartient à la famille des diurétiques. 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 l'hypertension, mais il aide à la maîtriser.

Quels sont les ingrédients dans VASERETIC®?

Ingrédients médicinaux : Maléate d'énalapril (sous forme d'énalapril sodique) et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, amidon prégélifié, bicarbonate de sodium, lactose, oxyde ferrique rouge et stéarate de magnésium.

VASERETIC® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas VASERETIC® si :

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

  Les signes d'une réaction allergique comprennent les suivants :

  - un gonflement 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 que vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskirène pour abaisser votre tension artérielle.
- Vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril). Ne prenez pas VASERETIC® au moins 36 heures avant ou après la prise du 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 à tout dérivé des sulfonamides (sulfamides); la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicinal se terminant en « **MIDE** ».

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VASERETIC®, 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 si :

- vous avez des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires (par exemple, dans le nez, la gorge, la trachée ou les poumons);
- vous avez des antécédents de réactions allergiques (angiœdème). Sachez que les patients de race noire présentent un risque accru de réaction de cette nature pendant la prise d'inhibiteurs de l'ECA;
- vous êtes sous dialyse;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez de recevoir une immunothérapie contre les piqûres d'abeilles ou de guêpes;

- vous recevez un traitement d'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL), une technique qui permet d'épurer le sang du mauvais cholestérol (LDL) en excès;
- vous avez récemment souffert de vomissements excessifs ou de diarrhée sévère;
- vous présentez une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous souffrez d'hypotension (basse pression);
- vous avez des antécédents de réaction allergique;
- vous avez des antécédents d'asthme bronchique;
- vous souffrez de lupus ou de la 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 devrez subir une chirurgie dentaire, ou toute autre intervention chirurgicale, sous anesthésie. Dites à votre professionnel de la santé que vous prenez ce médicament;
- vous prenez un médicament anticancéreux ou immunosuppresseur (antirejet), comme le temsirolimus, l'évérolimus et le sirolimus;
- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril);
- vous prenez un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-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 antihypertenseurs (médicaments qui abaissent la tension artérielle);
- vous suivez un régime à faible teneur en sodium;
- 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 contenant de l'aliskirène;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous êtes allergique à la pénicilline ou aux dérivés des sulfonamides (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 potassique,
        - 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 triamtérène ou l'amiloride),
        - d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang (par exemple, un produit qui contient du triméthoprime),
    - vous souffrez de diabète ou d'une maladie du rein.

Autres mises en garde à connaître :

- **Allaitement :** VASERETIC® passe dans le lait maternel et pourrait être nocif pour un enfant nourri au sein. VASERETIC® **n'est pas** recommandé chez les femmes qui allaitent. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre enfant si vous prévoyez d'allaiter pendant votre traitement avec VASERETIC®.

- **Conduite de véhicules et utilisation de machines :** VASERETIC® pourrait altérer votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement avec VASERETIC® avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine. Ne conduisez pas de véhicules ou n'utilisez pas de machines si VASERETIC® altère votre capacité à le faire de manière sécuritaire.
- **Surveillance et tests de laboratoire :** Il est possible que votre professionnel de la santé souhaite procéder à des analyses sanguines avant et durant votre traitement avec VASERETIC® pour 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).

VASERETIC® peut causer des effets secondaires graves, y compris les suivants :

- **Réaction allergique/Angiœdème :** Certains patients ont rapporté avoir présenté une réaction allergique (angiœdème) durant un traitement avec VASERETIC®. Cela peut survenir en tout temps au cours d'un traitement avec VASERETIC® et menacer la vie. De très rares cas de décès ont été signalés à la suite d'un traitement avec VASERETIC®. Si vous présentez une réaction allergique, **cessez** de prendre VASERETIC® et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé de vos symptômes.
- **Troubles sanguins :** Les inhibiteurs de l'ECA, comme le composant énalapril de VASERETIC®, peuvent causer :
    - **Neutropénie/Agranulocytose** (diminution des globules blancs)
    - **Hypoplasie de la moelle osseuse** (importante diminution du nombre de cellules sanguines et de plaquettes fabriquées par la moelle osseuse)
- **Troubles respiratoires :** Le composant hydrochlorothiazide de VASERETIC® peut causer un grand essoufflement ou de la difficulté à respirer après la prise de VASERETIC®. Cessez de prendre VASERETIC® et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
- **Toux :** Vous pourriez présenter une toux sèche persistante pendant que vous prenez VASERETIC®. Cet effet secondaire associé à la prise de VASERETIC® disparaît généralement à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose. Si vous présentez ce symptôme, consultez votre professionnel de la santé.
- **Yeux :** Le composant hydrochlorothiazide de VASERETIC® peut causer :
    - **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 avec VASERETIC®. Si vous présentez des problèmes aux yeux, **cessez** de prendre VASERETIC® et informez **immédiatement** votre professionnel de la santé de vos symptômes.

- **Hypotension** (basse pression) **:** Vous pourriez avoir des étourdissements ou avoir une sensation de tête légère :
    - surtout au cours des premiers jours de traitement avec VASERETIC® 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**. Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à VASERETIC®.

- **Troubles rénaux :** Le composant hydrochlorothiazide de VASERETIC® peut entraîner la survenue ou l'aggravation de problèmes aux reins, notamment des lésions aux reins et/ou une diminution de la production d'urine. Si vous présentez des signes de troubles rénaux, consultez **immédiatement** votre professionnel de la santé.
- **Peau :** Le traitement avec l'hydrochlorothiazide, un composant de VASERETIC®, pourrait augmenter votre risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez VASERETIC® depuis de nombreuses années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

  Pendant que vous prenez VASERETIC® :
  - 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 en cabine. Utilisez toujours un écran solaire (avec un 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 votre traitement avec VASERETIC®.

Pour un complément d'information à ce sujet, voir le tableau ci-dessous intitulé « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

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 de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VASERETIC® :

- Médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang. Ces derniers comprennent :
  - diurétiques d'épargne potassique (par exemple, la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène ou l'amiloride)
  - suppléments potassiques
  - succédanés du sel contenant du potassium
  - autres médicaments susceptibles d'augmenter le taux de potassium dans le sang (par exemple, des produits qui contiennent du triméthoprime)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète. Ces derniers comprennent :
  - inhibiteurs de la DPP-4, comme l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine
  - insuline
  - autres antidiabétiques oraux
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle. Ces derniers comprennent :
  - guanéthidine
  - méthyldopa
  - bêta-bloquants

    - vasodilatateurs
    - bloqueurs des canaux calciques
    - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
    - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
    - médicaments contenant de l'aliskirène
    - diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »)
- Alcool
- Lithium – utilisé pour le traitement d'un trouble bipolaire
- Barbituriques – utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie et l'épilepsie
- Carbamazépine, topiramate – utilisés pour prévenir et maîtriser les crises d'épilepsie
- Narcotiques – utilisés pour soulager la douleur
- Amphotéricine B – utilisée pour le traitement des infections fongiques
- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) – utilisée pour traiter le syndrome de West
- Corticostéroïdes – utilisés pour traiter la douleur et l'enflure dans les articulations, et d'autres maladies
- Digoxine – utilisée pour le traitement de diverses maladies du cœur
- Suppléments de calcium ou de vitamine D
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol, les agents uricosuriques, les inhibiteurs de la xanthine-oxydase et le probénécide
- Médicaments contre le cancer, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate
- Injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium) – utilisées pour traiter l'arthrite
- Temsirolimus, évérolimus, sirolimus – utilisés pour traiter certains cancers et/ou prévenir le rejet chez les patients ayant reçu une greffe d'organe
- Résines fixatrices d'acides biliaires, comme la cholestyramine et le colestipol – utilisées pour réduire le taux de cholestérol
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib, – utilisés pour soulager la douleur et l'enflure
- Médicaments ralentissant ou accélérant la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone
- Médicaments contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril)
- Amines pressives (par exemple, la norépinéphrine)
- Antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline
- Myélorelaxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare

Comment prendre VASERETIC® :

- Les comprimés VASERETIC® doivent être avalés entiers (sans être coupés ni écrasés avant d'être avalés).
- Prenez VASERETIC® :
    - exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé;
    - à la même heure tous les jours;
    - avec ou sans aliments. Si VASERETIC® vous cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle :

Vous devez prendre VASERETIC® selon les directives de votre professionnel de la santé.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser deux comprimés à 10 mg/25 mg.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VASERETIC®, 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.
- Faiblesse, somnolence, pouls irrégulier, douleur ou crampes musculaires. Ces symptômes sont évocateurs d'un déséquilibre d'électrolytes.
- Déshydratation, causée par une production d'urine accrue ou excessive.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VASERETIC®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VASERETIC®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Fièvre
- Faiblesse ou fatigue
- Éruption cutanée
- Sensation de malaise
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Crampes musculaires
- Infection de la vessie
- Maux de tête
- Étourdissements
- Picotements de la peau
- Toux sèche
- Impuissance (incapacité d'avoir une érection)
- Difficulté à avaler
- Indigestion
- Constipation
- Flatulences (gaz)
- Sécheresse de la bouche
- Bourdonnement dans les oreilles

- Goutte (douleur intense dans les articulations, douleur persistante après que la douleur intense se soit résorbée, inflammation et rougeur de l'articulation affectée, mouvement limité au niveau de l'articulation affectée)
- Douleur au dos
- Douleurs ou raideurs articulaires
- Difficulté à dormir
- Nervosité
- Somnolence
- Vertiges (sensation que tout tourne ou sensation d'étourdissements)
- Démangeaisons
- Transpiration excessive
- Altération du goût
- Diminution de la libido
- Trouble alimentaire (anorexie)
- Rêves anormaux
- Confusion
- Perte de cheveux
- Peau d'aspect rougeâtre
- Sensibilité à la lumière
- Perte de l'odorat
- Conjonctivite (œil rose)
- Sécheresse des yeux
- Larmoiement
- Perte auditive
- Croissance des seins chez l'homme

VASERETIC® peut modifier les résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer les 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**	
COURANT			
Troubles respiratoires, essoufflement		**√**	
Douleur thoracique		**√**	
Diminution ou augmentation des taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général.		**√**	
Hypotension (basse pression) **:** étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision brouillée, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir en vous levant d'une position couchée ou assise, particulièrement après l'exercice ou si vous avez perdu	**√**		

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**	
beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante à cause de la chaleur).			
Cancer de la peau autre que le mélanome : nodule ou tache décolorée sur la peau, qui reste présent pendant quelques semaines et évolue lentement. Les nodules cancéreux sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont généralement plates et écailleuses.		√	
Tachycardie (battements de cœur trop rapides)	√		
PEU COURANT			
Réaction allergique/Angiœdème : difficulté à avaler ou à respirer; gonflement 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, pouls irrégulier, teint pâle, essoufflement, faiblesse.		√	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier.		√	
Hyperglycémie (élévation du taux de sucre dans le sang) **:** augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, sécheresse de la peau, maux de tête, vision brouillée et fatigue.	√		
Troubles rénaux : diminution de la fréquence urinaire, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) **:** pression ou douleur constrictive entre les omoplates, dans la poitrine, à la mâchoire, dans le bras gauche ou dans la partie supérieure de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement; possible irrégularité des battements cardiaques.			√

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**	
Pancréatite (inflammation du pancréas) **:** douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité abdominale au toucher.			**√**
Accident vasculaire cérébral ou AVC (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) **:** engourdissement, faiblesse ou picotements soudains au visage, aux bras ou aux jambes, d'un côté du corps plus particulièrement, maux de tête soudains, vision brouillée, difficulté à avaler ou à parler, ou léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre, difficulté à marcher, perte de l'équilibre.			**√**
RARE			
Hypoplasie de la moelle osseuse (importante diminution du nombre de cellules sanguines et de plaquettes fabriquées par la moelle osseuse) **:** saignements, ecchymoses (bleus), frissons, fatigue, fièvre, infections, faiblesse, essoufflement ou autres signes d'infection.		**√**	
Neutropénie/Agranulocytose (faible quantité de globules blancs) **:** infections fréquentes, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.		**√**	
Œdème pulmonaire (accumulation de liquide dans les poumons) **:** difficulté à respirer qui s'aggrave à l'effort ou en position allongée, essoufflement extrême, respiration sifflante ou suffocation, peau moite et froide, pouls irrégulier, toux avec présence de crachats spumeux, coloration bleutée des lèvres.			**√**
Phénomène de Raynaud (diminution épisodique de la circulation sanguine) **:** sensation de froid aux doigts et aux orteils (touche parfois le nez, les lèvres et les oreilles), sensation de picotements ou de piqûres, coloration de la peau qui passe du blanc au bleu.			**√**
TRÈS RARE			
Syndrome de détresse respiratoire aiguë : Grave difficulté respiratoire, y compris un essoufflement, de la fièvre, une faiblesse ou une confusion.			**√**
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Épidermolyse bulleuse toxique/Pemphigus (réactions cutanées sévères) **:** rougeur, apparition d'ampoules et/ou desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, parfois accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de			**√**

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**	
tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'une enflure des ganglions lymphatiques.			
SIADH – syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique : urine concentrée (couleur foncée), sensation de ne pas être dans son état normal ou être malade, crampes musculaires, confusion et agitation (convulsions), pouvant être attribuables à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.			√
INCONNUS			
Ataxie (perte de coordination des muscles) **:** difficulté à effectuer des mouvements de motricité fine, comme manger, écrire ou boutonner une chemise; trouble de la marche et de l'équilibre; troubles d'élocution.		√	
Troubles oculaires : **Épanchement choroïdien** (accumulation anormale de liquide dans les yeux) **:** modifications de la vision, parfois accompagnées de douleur aux yeux. **Glaucome :** augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux et à la tête, gonflement ou rougeur de l'œil ou autour de l'œil, modifications de la vision, vision trouble ou brouillée, perte soudaine de la vue. **Myopie** (perte de la vision de loin) **:** vision brouillée, 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.			√
Herpès zoster (zona) **:** éruption cutanée douloureuse accompagnée d'ampoules remplies de liquide; ces lésions apparaissent sur une bande de peau et causent des démangeaisons.	√		
Embolie pulmonaire (présence de caillot sanguin dans les poumons) **:** douleur à la poitrine qu'une respiration profonde peut intensifier, toux, parfois accompagnée de crachats teintés de sang, essoufflement.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En 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 :

- Conserver les comprimés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.
- Protéger les comprimés de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de VASERETIC® :

- 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 pour le patient. 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 (www.organon.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-820-5468.

Le présent dépliant a été rédigé par Organon Canada Inc.
Dernière révision : 4 novembre 2022
® N.V. Organon, utilisée sous licence.
© 2022 Groupe des compagnies Organon. Tous droits réservés.