

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MONOPRIL*

(fosinopril sodique)

Comprimés à 10 et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Bristol-Myers Squibb Canada Inc.
Montréal, Canada

Date de préparation :
le 6 avril 1992

* Usager autorisé de la marque déposée
Bristol-Myers Squibb Canada Inc.

Date de révision :
le 8 novembre 2006

N° de contrôle: 107805

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MONOPRIL*
(fosinopril sodique)
Comprimés à 10 et 20 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MONOPRIL (fosinopril sodique) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle, légère à modérée, et de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique.

Par suite de l'administration par voie orale, MONOPRIL, un promédicament de type ester, est rapidement hydrolysé en son principal métabolite actif, le fosinoprilate.

L'ECA est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasoconstricteur, l'angiotensine II. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une réduction des concentrations d'angiotensine II en provoquant ainsi une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution d'aldostérone peut entraîner une légère augmentation des concentrations de potassium sérique. La réduction des concentrations d'angiotensine II et l'absence d'une rétro-inhibition de la sécrétion de la rénine rénale entraînent une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le fosinopril peut bloquer la dégradation de la bradykinine, vasodilatateur peptidique puissant. Toutefois, on ignore pour le moment si ce blocage contribue à l'effet thérapeutique de MONOPRIL.

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

L'effet des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est en général moindre chez les patients de race noire que chez ceux des autres races.

Pharmacocinétique et métabolisme

Par suite de l'administration par voie orale, le fosinopril (le promédicament) est absorbé lentement. L'absorption absolue du fosinopril a été de 36 % de la dose orale en moyenne. Le principal lieu d'absorption est l'intestin grêle proximal (duodénum et jéjunum). Bien que la vitesse d'absorption puisse être ralentie par la présence des aliments dans le tractus gastro-intestinal, le degré d'absorption du fosinopril n'est en général pas affecté. La biodisponibilité du fosinoprilate est réduite d'environ 20 %.

L'hydrolyse du fosinopril en fosinoprilate actif est rapide et complète. Cette biotransformation se produit probablement dans la muqueuse gastro-intestinale et dans le foie.

Après l'administration d'une dose orale de fosinopril radiomarqué à des sujets en bonne santé, on a retrouvé dans le plasma 75 % de la radioactivité sous forme de fosinoprilate actif, de 20 à 30 %, sous forme de fosinoprilate glycuconjugué et de 1 à 5 %, sous forme de métabolite p-hydroxy-fosinoprilate. Dans l'urine, 75 % du médicament a été excrété sous forme de fosinoprilate et le reste, principalement sous forme de fosinoprilate glycuconjugué. Chez le rat, le métabolite para-hydroxy fosioprilate est un inhibiteur de l'ECA aussi puissant que le fosioprilate. Le fosioprilate glycuconjugué ne possède pas d'activité inhibitrice de l'ECA.

Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, les aires sous la courbe concentrations sériques/temps (AUC) et les concentrations maximales (C_{max}) étaient directement proportionnelles à la dose de fosiopril. Le temps pour atteindre les concentrations maximales (T_{max}), soit environ trois heures, ne dépendait pas de la dose.

Chez les hypertendus présentant des fonctions hépatique et rénale normales et ayant reçu des doses multiples de fosiopril, la demi-vie d'accumulation efficace du fosioprilate a été de 11,5 heures en moyenne, tandis que chez les insuffisants cardiaques, elle a été de 14 heures. Le fosioprilate se lie fortement aux protéines (≥ 95 %). Il a un volume de distribution relativement faible et il se lie de façon négligeable aux éléments cellulaires du sang.

Par suite de l'administration par voie intraveineuse, l'élimination du fosioprilate s'effectue à parts égales par le foie et les reins. Après administration d'une dose orale de fosiopril radiomarqué, environ la moitié de la dose absorbée est excrétée dans l'urine et le reste, dans les fèces. Chez les sujets normaux, la clearance corporelle moyenne du fosioprilate, administré par voie intraveineuse, se situait entre 26 et 39 mL/min.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les paramètres pharmacocinétiques (incluant l'absorption, la biodisponibilité, la liaison aux protéines ainsi que la biotransformation et le métabolisme) n'ont pas été modifiés de façon appréciable par la fonction rénale réduite. La clearance corporelle totale du fosioprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine < 80 mL/min/1,73m²) a été d'environ 50 % plus lente que chez les patients dont la fonction rénale était normale. Étant donné que l'élimination hépatobiliaire compense partiellement l'élimination rénale diminuée, la clearance corporelle du fosioprilate n'est pas notablement différente en présence d'une insuffisance rénale de quelque gravité que ce soit, y compris l'insuffisance rénale terminale (clearance de la créatinine < 10 mL/min/1,73m²). Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale de quelque degré que ce soit, y compris l'insuffisance rénale terminale, on a noté une faible augmentation des concentrations plasmatiques (AUC), à savoir moins de deux fois celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir Posologie et administration).

La clearance du fosioprilate par hémodialyse ou par dialyse péritonéale est en moyenne de 2 et 7 %, respectivement, de la clearance de l'urée.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique ou biliaire), le degré d'absorption n'a pas été affecté. Lors d'études pharmacocinétiques après une dose unique ou des doses multiples, l'aire sous la courbe (AUC) moyenne du fosioprilate a été fortement augmentée (de 50 à 100 %) par rapport à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique était normale. Le degré d'hydrolyse du fosiopril n'a pas été réduit de façon appréciable bien que la vitesse puisse être ralentie. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations plasmatiques élevées de fosiopril inchangé.

Chez les hommes âgés (entre 65 et 74 ans) ayant des fonctions hépatique et rénale normales

sur le plan clinique, on n'a relevé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du fosinoprilate par rapport à ceux observés chez les sujets plus jeunes (de 20 à 35 ans).

Le fosinoprilate traverse le placenta des animaux gravides.

Les études menées sur les animaux indiquent que le fosinopril et le fosinoprilate ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacodynamie

MONOPRIL, administré aux patients souffrant d'hypertension essentielle légère à modérée, a réduit la tension artérielle en décubitus et en station debout, avec peu d'effet sur la fréquence cardiaque. Par suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de fosinopril, le début de l'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit et la réduction maximale de la tension artérielle est habituellement obtenue dans les trois à six heures. Chez certains patients, la réduction optimale de la tension artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. Après l'administration des doses recommandées, l'effet antihypertenseur persiste pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures chez la plupart des patients. L'efficacité de MONOPRIL semble être similaire chez les personnes âgées (plus de 65 ans) et les patients adultes plus jeunes ayant reçu des doses quotidiennes identiques.

L'effet antihypertenseur de MONOPRIL administré simultanément à des diurétiques de type thiazidique est plus grand que celui observé avec l'un ou l'autre de ces médicaments.

On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement avec MONOPRIL.

Lors d'études d'hémodynamique menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, les réactions (modification de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de l'index cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique) à divers stimuli (à savoir exercice isométrique, épreuve d'orthostatisme passif avec tête inclinée à 45 ° et épreuve de stimulation mentale) ont été inchangées par rapport aux valeurs initiales après trois mois de traitement, ce qui laisse penser que le MONOPRIL ne modifie pas l'activité du système nerveux sympathique. La réduction de la tension artérielle systémique semble résulter d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique sans effets cardiaques réflexes. Le débit sanguin rénal, splanchnique, cérébral et musculo-squelettique ainsi que le taux de filtration glomérulaire sont également restés inchangés par rapport aux valeurs initiales.

L'administration de MONOPRIL aux insuffisants cardiaques réduit la précharge et la postcharge du coeur, ce qui se traduit par une augmentation du débit cardiaque, sans tachycardie réflexe. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques sont maintenus pendant l'intervalle posologique de 24 heures chez la plupart des patients.

L'administration de MONOPRIL aux patients hypertendus présentant de la protéinurie et de la microalbuminurie a diminué de façon significative l'excrétion de l'albumine dans l'urine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MONOPRIL (fosinopril sodique) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. Il peut être utilisé seul ou en association avec des diurétiques de type thiazidique.

Lors de l'administration de MONOPRIL, il faut tenir compte des risques d'angio-œdème (voir MISES EN GARDE).

MONOPRIL doit habituellement être administré aux patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à l'apparition d'effets indésirables inacceptables.

On peut essayer MONOPRIL en traitement initial lorsque l'administration d'un diurétique, d'un bêta-bloquant, ou des deux à la fois, est contre-indiquée, ou en présence d'affections où de tels médicaments provoquent fréquemment des effets indésirables graves.

On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de MONOPRIL dans les cas d'hypertension artérielle rénovasculaire. Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans le traitement de cette affection.

On n'a pas établi l'efficacité et l'innocuité de MONOPRIL administré simultanément à des agents antihypertenseurs autres que les diurétiques de type thiazidique.

MONOPRIL est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique comme adjuvant aux diurétiques et, dans certains cas, à la digoxine. Le traitement par MONOPRIL devrait être amorcé sous la surveillance d'un médecin.

CONTRE-INDICATIONS

MONOPRIL (fosinopril sodique) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament et chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème relié à un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

MISES EN GARDE

Mise en garde importante

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut entraîner des morbidités du fœtus et même sa mort.. Une fois la grossesse décelée, le traitement avec MONOPRIL doit être abandonné dans les plus brefs délais.

Angio-œdème

On a signalé des cas d'angio-œdème chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA, y compris avec MONOPRIL (fosinopril sodique). L'angio-œdème peut être d'issue fatale s'il atteint le larynx. En cas de stridor laryngé ou d'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration de MONOPRIL, traiter le patient selon les normes établies et le placer sous étroite surveillance jusqu'à ce que l'œdème se soit résorbé. Lorsque l'œdème se limite au visage et aux lèvres, il disparaît généralement sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent soulager les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de provoquer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement le traitement approprié (comprenant, mais ne se limitant pas à l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'adrénaline de

1:1000). (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Au cours du traitement par des inhibiteurs de l'ECA, on a signalé une incidence plus élevée d'angio-œdème chez les patients de race noire que chez ceux des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème sans lien avec le traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent être davantage prédisposés à l'angio-œdème pendant le traitement par l'inhibiteur de l'ECA. (Voir CONTRE-INDICATIONS)

Hypotension

L'hypotension symptomatique est survenue par suite de l'administration de MONOPRIL, habituellement après la première ou la deuxième dose, ou lorsque la dose a été augmentée. Elle est plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie par suite d'un traitement par un diurétique, d'un régime hyposodé, de la dialyse, de diarrhée ou de vomissements. On devrait corriger l'hypovolémie ou la déplétion sodée avant d'amorcer le traitement par MONOPRIL.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, en présence ou non d'insuffisance rénale, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une hypotension exagérée. De plus, on a associé ce traitement à l'oligurie et/ou à l'urémie évolutive et, dans de rares cas, à l'insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute démesurée de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit amorcer le traitement avec MONOPRIL sous surveillance médicale étroite. On doit suivre ces patients de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de MONOPRIL ou de diurétique. On devrait envisager de réduire la dose du diurétique chez les patients normotendus ou chez ceux dont la tension artérielle est faible qui ont reçu un traitement vigoureux par un diurétique ou qui sont atteints d'hyponatrémie.

En cas d'hypotension, il faut installer le patient en décubitus et lui administrer, au besoin, une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction d'hypotension passagère n'est pas une contre-indication pour la prise de doses subséquentes. Le traitement peut habituellement être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle s'est élevée par suite de l'augmentation de la volémie. On devrait toutefois envisager une diminution de la dose de MONOPRIL, de la dose de diurétique ou des deux à la fois.

Neutropénie / Agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué l'agranulocytose et l'aplasie médullaire. L'expérience actuelle avec MONOPRIL montre que ces troubles sont rares et on n'a pas établi de relation de cause à effet avec l'administration de ce médicament. Il faudrait envisager une surveillance périodique de la numération leucocytaire, particulièrement chez les patients souffrant de maladie du collagène avec atteinte vasculaire, de maladie rénale, ou des deux à la fois.

Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer la morbidité et la mortalité foetale et néonatale s'ils sont administrés aux femmes enceintes. Une fois la grossesse décelée, il faudrait arrêter le traitement avec MONOPRIL dans les plus brefs délais.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse a été associée à des atteintes fœtales et néonatales, à savoir l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé l'oligohydramnios, traduisant vraisemblablement une fonction rénale déficiente chez le fœtus. Dans ces circonstances, l'oligohydramnios a été associé à des contractures des membres, une difformité craniofaciale et un développement pulmonaire hypoplasique.

On a également signalé des cas de prématurité, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales et neurologiques suivant l'exposition au médicament pendant le premier trimestre de la grossesse.

Il faudrait observer de près les nourrissons ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA *in utero* pour déceler l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait diriger les efforts vers la stabilisation de la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguinotransfusion ou une dialyse pour renverser l'hypotension et/ou compenser la fonction rénale insuffisante. Cependant, le peu d'expérience qu'on possède dans ce domaine n'a pas été associé à des avantages cliniques importants.

La clearance du fosinoprilate par hémodialyse ou par dialyse péritonéale est en moyenne de 2 % et de 7 %, respectivement, de la clearance de l'urée.

Données chez les animaux: Chez les lapines gravides, la toxicité maternelle était manifeste à des doses se situant entre 2,5 et 40 mg/kg/jour (environ 3 à 50 fois la dose maximale chez l'humain). Le fosinopril s'est révélé embryocide chez les lapins à des doses de 10 et de 40 mg/kg/jour (environ 12 et 50 fois la dose maximale chez l'humain). On peut probablement attribuer ces effets à une diminution marquée de la tension artérielle causée par l'inhibition de l'ECA chez cette espèce. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez les lapins à aucune des doses à l'épreuve.

Chez les rates gravides, on a noté des signes de toxicité maternelle à toutes les doses à l'épreuve, à savoir de 25 à 400 mg/kg/jour (environ 30 à 500 fois la dose maximale chez l'humain). De légères réductions du poids du placenta et du degré d'ossification du squelette ont été observées à toutes les doses administrées; le poids foetal a été réduit dans les groupes recevant la dose élevée. On a noté, chez les foetus des animaux traités au fosinopril, trois cas similaires de malformations orofaciales et un cas de *situs inversus*. Le lien entre ces anomalies et le traitement n'est pas certain.

Femmes qui allaitent :

On a signalé la présence d'inhibiteur de l'ECA dans le lait maternel. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

Chez les personnes prédisposées, on a observé une altération de la fonction rénale attribuable à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, tels les sujets présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale (lorsque le patient n'a qu'un rein) ou une insuffisance cardiaque grave, on a noté que le traitement par des agents qui inhibent ce système peut entraîner l'oligurie, l'urémie évolutive et, rarement, l'insuffisance rénale aiguë ou la mort. Chez les patients prédisposés, l'administration simultanée d'un diurétique peut accroître le risque.

On devrait évaluer la fonction rénale des patients, avant d'amorcer le traitement par MONOPRIL (fosinopril).

Intervention chirurgicale / Anesthésie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents hypotenseurs, le fosinopril bloque la formation de l'angiotensine II qui pourrait autrement survenir à cause d'une libération compensatrice de rénine. L'hypotension qui apparaît suite à ce mécanisme peut être corrigée par l'expansion du volume.

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Lors d'études cliniques, on a noté une augmentation des concentrations de potassium sérique (> 5,5 mEq/L) chez environ 2,6 % des patients hypertendus traités avec MONOPRIL. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées et un retour à la normale a eu lieu malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement en raison d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez moins de 0,1 % des hypertendus. Les facteurs de risque pouvant entraîner une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré ainsi que l'administration simultanée de médicaments pour traiter l'hypokaliémie ou l'administration d'autres médicaments qui provoquent augmentation du potassium sérique (p. ex héparine) (voir PRÉCAUTIONS - INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions anaphylactoïdes lors de contacts avec certains types de membranes dialysantes

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés par un appareil muni d'une membrane à débit élevé (par exemple: membrane en polyacrylonitrile) et traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA. On doit arrêter immédiatement la dialyse si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlements, angio-œdème, essoufflements et hypotension grave se manifestent. Ces symptômes ne sont pas jugulés par des antihistaminiques. On devrait chez ces patients utiliser un autre type de membrane dialysante ou administrer un agent antihypertenseur d'une autre classe.

Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation

On a parfois signalé des réactions anaphylactoïdes qui ont mis en danger la vie de patients recevant un inhibiteur de l'ECA durant un traitement de désensibilisation par du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, on a pu éviter ces réactions

lorsqu'on a interrompu de façon passagère l'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles se sont manifestées de nouveau à la reprise du traitement.

Sténose valvulaire

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

Insuffisance hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire, cholestatique ou les deux à la fois) et une augmentation des enzymes hépatiques, de la bilirubine sérique ou des deux à la fois sont survenues au cours du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA, y compris le MONOPRIL, chez les patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On a dû interrompre le traitement avec MONOPRIL chez 0,7 % des patients en raison d'une augmentation des concentrations de transaminases sériques. Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'arrêt du traitement.

Si au cours du traitement avec MONOPRIL, et particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois, le patient présente un symptôme inexplicé, il est recommandé de lui faire subir des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen qu'on juge nécessaire. Le cas échéant, on devrait envisager l'arrêt du traitement.

Il faut administrer MONOPRIL avec une extrême prudence aux patients qui présentent des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faudrait effectuer des explorations de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et assurer une surveillance étroite de leur réaction au traitement et des effets métaboliques de l'agent.

Toux

On a signalé des cas de toux lors de l'utilisation de MONOPRIL. De façon caractéristique, la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA est improductive et persistante et elle disparaît après l'arrêt du traitement ou la diminution de la dose. La toux induite par MONOPRIL devrait être prise en considération lors du diagnostic différentiel de la toux.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de MONOPRIL chez les enfants. L'administration du médicament à ce groupe d'âges n'est donc pas recommandée.

Personnes âgées

Bien que l'expérience clinique n'ait pas montré de différences entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut pas écarter le risque d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avec les diurétiques: Les patients qui prennent simultanément un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, particulièrement ceux chez qui le traitement avec un diurétique a récemment été

amorcé, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle lors du début du traitement par un inhibiteur de l'ECA. On peut réduire le plus possible le risque d'une réaction hypotensive exagérée lors de la prise de la dose initiale de MONOPRIL en arrêtant le traitement au diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant le début du traitement avec MONOPRIL. S'il est impossible d'arrêter le traitement au diurétique, on peut diminuer la dose initiale de MONOPRIL et surveiller de près le patient pendant plusieurs heures après l'administration de la dose initiale et jusqu'au moment où la tension artérielle s'est stabilisée (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une diminution des concentrations de sodium sérique et une augmentation des concentrations de créatinine sérique se sont produites plus souvent chez les patients qui recevaient simultanément un diurétique que chez ceux traités avec MONOPRIL seul (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES - Résultats anormaux des épreuves de laboratoire).

Agents augmentant le potassium sérique: Étant donné que MONOPRIL abaisse la production d'aldostérone, une augmentation des concentrations de potassium sérique peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique, tels que le spironolactone, la triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie diagnostiquée et, même dans ce cas, leur administration devrait s'accompagner de prudence. On recommande, en outre, de procéder à des évaluations fréquentes des concentrations de potassium, car ces médicaments peuvent entraîner une élévation significative de ces taux. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence.

Agents qui provoquent la libération de la rénine: L'effet antihypertenseur de MONOPRIL est accentué par les agents antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine (par exemple, les diurétiques).

Avec le lithium: Des concentrations élevées de lithium sérique et des symptômes de toxicité par le lithium ont été signalés chez les patients recevant simultanément du lithium et des inhibiteurs de l'ECA. L'administration simultanée de ces médicaments devrait s'accompagner de prudence et on recommande la surveillance fréquente des concentrations de lithium sérique. Si on administre en même temps un diurétique, les risques de toxicité par le lithium peuvent être accrus.

Avec un antiacide: Lors d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration simultanée d'un antiacide (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium et diméthicone) et de fosinopril a entraîné la réduction des concentrations sériques et de l'excrétion urinaire du fosinoprilate par rapport au fosinopril administré seul, ce qui laisse penser que les antiacides peuvent altérer l'absorption du fosinopril. Par conséquent, si l'administration simultanée de ces médicaments s'impose, il faut prévoir un intervalle de deux heures entre la prise de ces médicaments.

Avec l'aspirine: Lors d'une étude menée sur l'administration concomitante d'aspirine (acide acétylsalicylique) et de MONOPRIL, la biodisponibilité du fosinoprilate non lié n'a pas été modifiée. Étant donné qu'on pense que le fosinoprilate non lié est responsable de l'inhibition de l'ECA, on croit que la biodisponibilité réduite (de 30 à 40 %) du fosinoprilate lié n'influencera pas de façon significative l'effet antihypertenseur du fosinopril.

Avec la digoxine: Lors d'une étude menée sur l'administration simultanée de digoxine et de MONOPRIL, la biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée. La biodisponibilité de la digoxine (à savoir, l'AUC et la Cmax) semblait être légèrement réduite lors de l'administration concomitante de MONOPRIL. On considère que cette réduction de moins de 20 % n'a pas d'importance sur le plan clinique ou que son importance est faible.

Avec le furosémide: Lors d'une étude de pharmacocinétique à l'état d'équilibre, menée sur l'administration simultanée de furosémide et de MONOPRIL, l'aire sous la courbe et les concentrations maximales du fosinoprilate ont augmenté de 26 % et de 25 %, respectivement. Les concentrations de furosémide ont été réduites.

Avec la warfarine: Lors d'une étude d'interaction pharmacocinétique menée sur la warfarine, les paramètres de biodisponibilité, le degré de liaison aux protéines et l'effet anticoagulant de la warfarine (mesuré par le temps de prothrombine) n'ont pas été changés de façon significative. La biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée par l'administration simultanée du fosinopril et de la warfarine.

Divers: Lors d'études distinctes d'interactions pharmacocinétiques après une dose unique ou des doses multiples, menées sur la chlorthalidone, la nifédipine, le propranolol, l'hydrochlorothiazide, la cimétidine, le méctoclopramide et la propanthéline, la biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée par l'administration simultanée du fosinopril et de l'un de ces médicaments.

INTERACTIONS MÉDICAMENT - EXAMEN DIAGNOSTIQUE

Le fosinopril peut entraîner des résultats faussement faibles des concentrations sériques de digoxine lors de l'utilisation de la trousse de dosage radioimmunologique de digoxine Digi-tab®. On recommande d'utiliser d'autres trousse de dosage radioimmunologique, par exemple Coat-A-Count®.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Grossesse : Il faut prévenir les patientes que l'utilisation de MONOPRIL pendant la grossesse peut entraîner des morbidités du fœtus et même sa mort. Les patientes qui deviennent enceintes pendant qu'elles prennent MONOPRIL doivent arrêter de le prendre et contacter leur médecin dès que possible.

Allaitement : Il faut prévenir les patientes que MONOPRIL peut passer dans le lait maternel et qu'elles ne doivent pas allaiter pendant qu'elles prennent cet agent.

Angio-oedème: L'angio-oedème, y compris l'oedème du larynx, peut survenir surtout après l'administration de la première dose de MONOPRIL. Il faut en prévenir les patients et leur demander de signaler immédiatement tous les signes et symptômes qui évoquent l'angio-oedème (à savoir, oedème du visage, des yeux, des lèvres et de la langue; difficulté à avaler ou à respirer). Les patients devraient cesser immédiatement la prise du médicament et consulter leur médecin (voir MISES EN GARDE).

Hypotension: Il faut prévenir les patients qu'ils doivent signaler les sensations d'étourdissement, particulièrement au cours des premiers jours de traitement. On doit avertir les patients qu'ils doivent cesser la prise du médicament en cas de syncope et consulter leur médecin.

On doit prévenir les patients que la transpiration excessive et la déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle en raison de la réduction du volume vasculaire. D'autres causes de déplétion volémique comme les vomissements ou la diarrhée peuvent également provoquer une chute de la tension artérielle. On doit prévenir les patients qu'ils doivent consulter leur médecin.

Neutropénie: Prévenir les patients qu'ils doivent signaler sans tarder les signes et symptômes d'infection (à savoir, pharyngite, fièvre) étant donné qu'il peut s'agir de l'une des premières manifestations de neutropénie (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique: On doit prévenir les patients qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils éprouvent un symptôme pouvant évoquer un trouble hépatique. Ces symptômes comprennent des manifestations infectieuses de type viral au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement (à savoir, fièvre, malaise, douleur musculaire, éruptions cutanées ou adénopathie qui peuvent également être des signes possibles de réactions d'hypersensibilité). Les patients doivent également être avertis qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils souffrent de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements, de perte d'appétit, d'ictère, de prurit ou de tout autre symptôme inexplicable au cours du traitement.

Hyperkaliémie: Prévenir les patients qu'ils ne doivent pas consommer des suppléments de potassium ou des substituts de sel qui contiennent du potassium sans avoir consulté au préalable leur médecin (voir PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On a évalué l'innocuité de MONOPRIL (fosinopril sodique) au cours d'études cliniques menées chez 1 548 patients hypertendus dont 1 479 ont participé à des études cliniques contrôlées. De ce nombre, 1 048 ont reçu MONOPRIL en monothérapie. Lors des études sur l'insuffisance cardiaque, 516 patients ont été traités par MONOPRIL, dont 361 ont participé à des études cliniques contrôlées par placebo. On a évalué l'innocuité à long terme de MONOPRIL chez environ 519 patients traités pendant un an ou plus.

Les effets indésirables graves qui se sont manifestés chez les patients hypertendus traités avec MONOPRIL lors des études cliniques ont été l'angio-oedème (1 cas) et l'hypotension orthostatique (2,7 %). On a signalé 2 cas d'infarctus du myocarde et 4 cas d'accident vasculaire cérébral pouvant être reliés à une hypotension démesurée chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE). Chez les 516 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine (1.6 %) a été la réaction indésirable grave survenue le plus fréquemment.

Lors des études contrôlées par placebo menées chez des hypertendus, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants: nausées et vomissements, diarrhée, fatigue, douleur musculosquelettique, céphalées, étourdissements et toux. On a dû arrêter le traitement chez 4,1 % des 688 patients à cause d'effets indésirables. On a abandonné le traitement chez 0,4 % de ces patients en raison de la toux.

Lors des études contrôlées par placebo menées chez des insuffisants cardiaques, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été les suivantes: étourdissements, toux, céphalées et fatigue. Une hypotension notable suivant l'administration de la première dose de MONOPRIL s'est manifestée chez 2,4 % des patients, et 0,8 % des sujets ont dû abandonner le traitement en raison de l'hypotension induite par la première dose (voir MISES EN GARDE - Hypotension). On a dû arrêter le traitement chez 7,8 % des 361 patients à cause de réactions indésirables. On a abandonné le traitement chez 0,8 % de ces patients en raison de la toux.

Les réactions indésirables qui se sont produites lors des études cliniques contrôlées chez 1 % ou plus des 1 048 patients hypertendus et des 361 insuffisants cardiaques recevant MONOPRIL en monothérapie sont indiquées au tableau 1.

TABLEAU 1

| Système ou appareil / Réactions | Hypertension ^A N = 1048 % | Insuffisance cardiaque ^B N = 361 % |
|--|---|--|
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Hypotension | - | 4,4 |
| Hypotension orthostatique | 1,4 | 1,9 |
| Palpitations | - | 1,4 |
| Angine de poitrine | - | 1,1 |
| Œdème | - | 1,1 |
| Réactions dermatologiques | | |
| Rash | 1,0 | 1,4 |
| Système endocrinien / métabolisme | | |
| Dysfonction sexuelle | 1,7 | - |
| Appareil gastro-intestinal | | |
| Nausées / vomissements | 1,4 | 2,2 |
| Diarrhée | 1,4 | 2,2 |
| Pyrosis | 1,0 | - |
| Xérostomie | 1,0 | - |
| Douleurs abdominales | - | 1,4 |
| Effets généraux | | |
| Fatigue | 2,8 | 4,7 |
| Douleurs thoraciques (origine autre que cardiaque) | - | 2,2 |
| Faiblesse | - | 1,4 |
| Appareil musculosquelettique/tissus conjonctifs | | |
| Douleurs musculosquelettiques | - | 3,3 |
| Crampes musculaires | - | 1,4 |
| Système nerveux | | |
| Céphalées | 4,6 | 3,6 |
| Étourdissements | 3,8 | 11,9 |
| Insomnie | - | 1,1 |
| Appareil respiratoire | | |
| Toux | 4,0 | 9,7 |
| Dyspnée | - | 4,4 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | - | 2,2 |

^A Études cliniques contrôlées et non contrôlées

^B Études cliniques contrôlées avec placebo et médicaments actifs

Les réactions cliniques indésirables qui se sont produites lors des études cliniques contrôlées chez moins de 1,0 % des 1479 patients hypertendus et des 516 insuffisants cardiaques traités avec MONOPRIL sont énumérées ci-dessous par appareil ou système.

Appareil cardiovasculaire: Angine / infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, palpitations, syncope, oedème, tachycardie, bouffées vasomotrices, douleurs thoraciques, hypertension, dysrythmies, insuffisance cardiaque, maladies vasculaires périphériques (artérielles), tamponade, coronaropathie, crise hypertensive, mort subite, arrêt cardiorespiratoire, choc, trouble du rythme auriculaire, douleurs thoraciques autres que l'angine, oedème des membres inférieurs, troubles de la conduction et bradycardie.

Réactions dermatologiques: Prurit, eczéma, induration, sécheresse, urticaire, escarre, photosensibilité, rash prurigineux et anomalies des ongles. Des cas de pemphigus et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés lors de l'administration d'autres inhibiteurs de l'ECA et pourraient également se manifester dans de rares cas, avec MONOPRIL.

Système endocrinien / métabolisme: Goutte, modification de la libido, troubles mammaires et troubles menstruels.

Appareil gastro-intestinal: Douleurs abdominales hautes, distension abdominale, modification de l'appétit, constipation, flatulence, dysphagie, pancréatite, hépatite, lésion de la langue et hépatomégalie.

Effets généraux: Douleurs, transpiration excessive, modification du poids, déplétion volémique, grippe, fièvre, hyperhidrose et sensation de froid.

Hématologie: Lymphadénopathie, leucopénie, neutropénie (voir MISES EN GARDE), éosinophilie et anémie hémolytique.

Troubles immunologiques / sensibilité: Angio-oedème.

Appareil musculo-squelettique / tissu conjonctif: Arthralgie, douleur musculaires, enflure des membres et faiblesse des membres.

Système nerveux: Trouble du sommeil, stress, paresthésie, modification de l'humeur, trouble de l'équilibre, somnolence, tremblements, accident vasculaire cérébral, trouble de l'activité mentale, trouble de la mémoire, trouble des nerfs crâniens, confusion, vertiges, infarctus cérébral, crise ischémique transitoire, dépression, engourdissements et modification du comportement.

Appareil rénal / génito-urinaire: Insuffisance rénale, modification de la fréquence des mictions, miction anormale et douleurs rénales.

Appareil respiratoire: Anomalie sinusale, pharyngite, rhinite, épistaxis, enrrouement, laryngite, trouble de la respiration, asthme, bronchospasme, sinusite, vocalisation anormale, trachéobronchite et douleurs thoraciques pleurétiques. Chez deux patients traités avec le fosinopril, on a noté un groupe de symptômes comprenant la toux, le bronchospasme et l'éosinophilie.

Cinq sens: Irritation de l'oeil, trouble de la vision, tinnitus, modification du goût, otalgie, anomalie du champ visuel et anomalie de la pression intra-oculaire.

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé la présence d'un syndrome incluant la fièvre, la myalgie, l'arthralgie, le rash ou d'autres manifestations dermatologiques, l'éosinophilie et une vitesse de sédimentation globulaire élevée. Ces symptômes sont habituellement

disparus à l'arrêt du traitement.

RÉSULTATS ANORMAUX DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Électrolytes sériques: Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS), hyponatrémie (voir PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses avec les diurétiques).

Azote uréique et créatinine sérique: On a observé des élévations, habituellement passagères et mineures, des concentrations d'azote uréique et de créatinine sérique. Lors des études cliniques contrôlées par placebo, on n'a noté aucune différence significative quant au nombre de patients présentant une élévation des concentrations de créatinine sérique (en dehors de la normale ou 1,33 fois la valeur avant traitement) entre le groupe recevant le fosinopril et le groupe recevant le placebo.

Albuminurie: Au cours d'études contrôlées par placebo, on a observé, chez 0,4 pour cent des patients recevant MONOPRIL, n'ayant aucun antécédent de néphropathie, la présence d'albumine dans l'urine (résultats de deux épreuves consécutives sur bandelette réactive (supérieurs à 3+ ou ≥ 2 fois les valeurs antérieures au traitement) qui ne s'accompagnait pas d'une hausse des concentrations sériques de créatinine. L'élévation des concentrations urinaires d'albumine survient habituellement chez les patients ayant des antécédents de protéinurie ou de diabète sucré. Chez la plupart des patients, les concentrations sont retournées aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement.

Hématologie: Lors des études contrôlées, on a observé une diminution moyenne de l'hémoglobine de l'ordre de 0,1 g/dL chez les patients traités au fosinopril. Chez chaque patient, pris individuellement, la diminution de l'hémoglobine ou de l'hématocrite a habituellement été passagère, faible et asymptomatique. Aucun patient n'a dû abandonner le traitement à cause de l'anémie.

Tests d'exploration fonctionnelle hépatique: On a signalé des élévations des concentrations des transaminases, de lactico-déshydrogénase, de phosphatase alcaline et de bilirubine sérique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage avec MONOPRIL (fosinopril sodique) chez l'humain. Les manifestations les plus vraisemblables du surdosage seraient des symptômes d'hypotension grave, qu'on peut habituellement corriger par remplissage vasculaire à l'aide d'une perfusion de chlorure de sodim à 0,9 %. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du fosinoprilate.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de MONOPRIL (fosinopril sodique) doit être adaptée à chaque cas.

Hypertension

Avant d'amorcer le traitement, on doit tenir compte du traitement antihypertenseur antérieur, du degré d'élévation de la tension artérielle et de la restriction sodée. Il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie des autres médicaments antihypertenseurs administrés en association avec MONOPRIL.

Monothérapie

La dose initiale recommandée est de 10 mg, une fois par jour. Il faudrait adapter la posologie selon la réponse de la tension artérielle, habituellement à intervalles d'au moins 2 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour, administrés en une seule dose. On n'a pas obtenu de baisse supplémentaire de la tension artérielle par suite de l'administration de doses supérieures à 40 mg par jour. On ne devrait pas dépasser une dose de 40 mg par jour.

Chez la plupart des patients, une prise quotidienne unique de MONOPRIL assure un effet antihypertenseur soutenu. Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration du médicament afin de vérifier si les chiffres tensionnels satisfaisants sont maintenus durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, on doit envisager d'administrer la dose quotidienne en deux prises fractionnées ou d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec MONOPRIL seul, on peut ajouter un diurétique. Par suite de l'ajout d'un diurétique, il se pourrait qu'on soit en mesure de réduire la dose de MONOPRIL.

Traitement par association avec un diurétique: Par suite de l'administration de la première dose de MONOPRIL, une hypotension symptomatique peut survenir à l'occasion. Elle est plus susceptible de se manifester chez les patients qui prennent déjà un diurétique. Il faudrait de préférence arrêter l'administration du diurétique pendant deux ou trois jours avant d'amorcer le traitement avec MONOPRIL afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). Si le traitement par diurétique ne peut être interrompu, on devrait, après l'administration d'une dose initiale de 10 mg de MONOPRIL, observer attentivement le patient pendant plusieurs heures et jusqu'au moment où sa tension artérielle s'est stabilisée. On devrait par la suite adapter la posologie de MONOPRIL jusqu'à l'obtention de la réaction optimale.

Insuffisance cardiaque

MONOPRIL est généralement administré en association avec un diurétique, avec ou sans digoxine. On devrait surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par MONOPRIL, puisqu'on a signalé des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE - Hypotension, PRÉCAUTIONS - Insuffisance rénale).

Avant d'amorcer le traitement, on devrait tenir compte d'un traitement diurétique récent et envisager la possibilité d'une déplétion hydrosodée ou d'une hypovolémie grave. Dans la mesure du possible, on devrait réduire la dose du diurétique avant d'amorcer le traitement afin de diminuer le risque d'hypotension (voir PRÉCAUTIONS - Interactions médicamenteuses).

Chez les insuffisants cardiaques, la dose initiale recommandée de MONOPRIL est de 10 mg, une fois par jour, administrée sous surveillance médicale. Si la dose initiale est bien tolérée, elle devrait être augmentée sur une période de une à trois semaines pour atteindre une dose de 20 à 40 mg par jour. La survenue d'une hypotension après la dose initiale n'exclut pas la nécessité d'adapter soigneusement la dose de MONOPRIL une fois que l'hypotension a été efficacement traitée.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque grave s'accompagnant ou non d'insuffisance rénale, on devrait amorcer avec prudence le traitement par MONOPRIL (voir MISES EN GARDE - Hypotension). On devrait envisager l'administration d'une dose initiale plus faible.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance rénale et dont la fonction hépatique est normale. La dose initiale recommandée est de 10 mg, une fois par jour. On devrait, par la suite, adapter la dose, jusqu'à l'obtention de la réaction optimale (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, et PRÉCAUTIONS). Chez ces patients souffrant d'insuffisance cardiaque, on devrait amorcer le traitement avec prudence.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance hépatique et présentant une fonction rénale normale. La dose initiale de MONOPRIL recommandée est de 10 mg, une fois par jour. Selon la réponse, on devrait, par la suite, adapter la dose jusqu'à l'obtention de la réaction optimale (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez ces patients atteints d'insuffisance cardiaque, on devrait amorcer le traitement avec prudence.

FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION

Les comprimés MONOPRIL à 10 mg sont de blanc à blanc cassé. Ils sont en forme de losange avec les bords aplatis et portent une rainure interrompue et l'inscription BMS sur un côté et MONOPRIL 10 sur l'autre.

Les comprimés MONOPRIL à 20 mg sont de blanc à blanc cassé et de forme ovale. Ils portent l'inscription BMS sur un côté et MONOPRIL 20 sur l'autre.

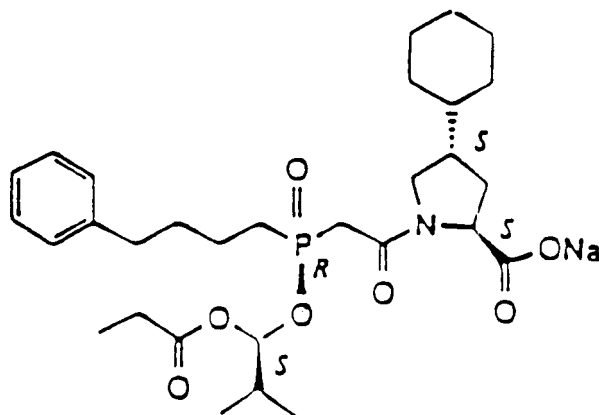
Les comprimés MONOPRIL à 10 et 20 mg sont conditionnés dans des flacons de 100 comprimés ainsi que dans des plaquettes thermoformées de 30 comprimés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. Ingrédient actif

| | |
|---------------------------|---|
| <u>Nom propre:</u> | Fosinopril sodique |
| <u>Nom chimique:</u> | L-proline,4-cyclohexyl-1-[[[2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]acétyl]-,sel de sodium, trans- |
| <u>Formule empirique:</u> | $C_{30}H_{45}NNaO_7P$ |

Formule développée:



Poids moléculaire: 585,65

Description: Le fosinopril sodique est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé ayant un point de fusion de 195 °C et un pH de 7,08 en milieu aqueux. Il est soluble dans l'eau (100 mg/mL), le méthanol et l'éthanol, et légèrement soluble dans l'hexane. Il possède un pouvoir rotatoire ($[\alpha]_d^{25}$) de - 5,7 ° et un coefficient de partage (tampon n-octanol) de 219,4 à un pH de 7,0 et à 25 °C.

II. Composition

Outre l'ingrédient actif (le fosinopril sodique), le comprimé contient du lactose, de la cellulose microcristalline, de la crospovidone, de la povidone et du stéarylfuramate de sodium.

III. Conditions d'entreposage

Conserver à la température ambiante (15 ° - 30 °C). Garder les contenants hermétiquement fermés et à l'abri d'une humidité élevée.

PHARMACOLOGIE

Le fosinopril sodique est hydrolysé en fosinoprilate, inhibiteur actif de l'ECA. La puissance du fosinoprilate a été évaluée *in vitro* dans le poumon de lapin, l'iléon de cobaye, le cerveau de rat et le rein de rat.

Le fosinopril administré par voie orale à des rats (10, 30 ou 100 mg/kg), à des chiens (0,87, 2,7 ou 30 mg/kg) ou à des singes (0,6, 2,1 ou 4,3 mg/kg) conscients et normotendus a provoqué une inhibition de la réaction hypertensive à l'angiotensine I (AI) d'une ampleur similaire à celle provoquée par le captopril, mais d'une durée plus longue. L'insuffisance rénale induite par le glycérol n'a pas eu d'effet sur la capacité du fosinopril, administré par voie orale à une dose de 0,81 mg/kg, de bloquer la réaction hypertensive à l'AI chez le rat. Le fosinopril, administré par voie orale à des chiens à une dose de 30 mg/kg/jour pendant cinq jours consécutifs, a produit une inhibition de la réaction hypertensive à l'AI d'une durée et d'une ampleur similaires au jour 1 et au jour 5.

Le fosinopril administré par voie orale à des rats spontanément hypertendus, à des doses de 10 ou de 30 mg/kg/jour, pendant deux jours consécutifs, a abaissé la tension artérielle chaque jour, sans modifier la fréquence cardiaque. L'hydrochlorothiazide (10 mg/kg) a augmenté l'effet antihypertenseur du fosinopril (10 mg/kg). Le fosinopril administré par voie orale à des rats spontanément hypertendus, à une dose de 30 mg/kg, deux fois par jour, pendant 14 jours, a entraîné une diminution de la pression systolique. Chez des rats normotendus, le fosinopril a entraîné une réduction modérée de la tension artérielle qui n'était pas reliée à la dose. Le fosinopril administré à une dose de 30 mg/kg/jour, pendant deux jours, n'a pas abaissé la tension artérielle chez les rats rendus hypertendus par des minéralocorticoïdes.

Chez toutes les espèces étudiées, le fosinopril était à toute fin pratique complètement hydrolysé au moment où il pénétrait dans la circulation générale. Le pourcentage d'absorption de la dose orale a été le plus faible chez les rats (de 9,7 à 13,6 %) alors que chez les chiens (de 21,7 à 29,6 %) et chez les singes (de 18,3 à 27,6 %), il a été du même ordre que chez l'humain (31,5 %).

Après l'administration par voie orale de fosinopril-¹⁴C et l'administration par voie intraveineuse de fosinoprilate-¹⁴C, la liaison du matériel radioactif aux protéines plasmatiques a été très importante (de 88,7 à 99,7 %) chez toutes les espèces étudiées.

On a déterminé la distribution du fosinoprilate dans les tissus vingt-quatre heures après l'administration par voie orale d'une seule dose à 25 mg/kg de fosinopril-¹⁴C à des rats mâles. Les concentrations les plus élevées de fosinoprilate ont été trouvées dans le gros intestin et, ensuite, dans l'intestin grêle, le plasma, le foie, les poumons et les reins.

TOXICOLOGIE**Toxicité aiguë du fosinopril**

| Espèces | Sexe (N) | Voie d'administration | DL 50 (mg/kg) |
|----------------|-----------------|------------------------------|----------------------|
| Souris | M 60 F 60 | Orale | 2720 2340 |
| Souris | M 235 F 75 | Orale | 2460-3670 |
| Souris | M 60 | Intraveineuse | 114 |
| Souris | M 60 | Intrapéritonéale | 39 |
| Rat | M 60 F 60 | Orale | 2850 2460 |
| Rat | M 25 F 25 | Orale | 3200 |
| Rat | M 50 F 50 | Intrapéritonéale | 51,5 69 |
| Chien | M 6 F 6 | Orale | > 800 > 800 |

Les signes de toxicité chez les souris et les rats comprenaient: activité diminuée, diarrhée, selles molles ou liquides, perte pondérale passagère, ataxie, salivation, ralentissement de la respiration, convulsions, collapsus terminal, halètement (gasping), queue cyanosée, perte de force dans le train-arrière et prostration.

Les signes de toxicité chez les chiens comprenaient des selles molles ou des vomissements, ou les deux à la fois à des doses de 200 mg/kg ou plus.

Toxicité aiguë du fosinoprilate

| Espèces | Sexe (N) | Voie d'administration | DL 50 (mg/kg) |
|----------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|
| Souris | M 40 | Orale | 7100 |
| Souris | M 70 | Intraveineuse | 425 |
| Souris | M 70 F 70 | Intraveineuse | 605 580 |
| Souris | M 55 | Intraveineuse | 415 |
| Souris | M 70 | Intrapéritonéale | 550 |
| Rat | M 50 F 50 | Intraveineuse | 380 470 |
| Rat | M 40 | Intraveineuse | 375 |

Les signes de toxicité chez les souris et les rats comprenaient: ataxie, convulsions, collapsus, collapsus terminal, activité diminuée, perte pondérale passagère, ralentissement de la respiration, halètement (gasping), exsudats nasaux sanguinolents, hémorragie nasale, hématurie et irritation tissulaire locale / cyanose / ou nécrose de la queue au point d'injection.

Toxicité subaiguë

| Espèces / Souche | Sexe | N/dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|------------------------------|--------|----------|----------------------------------|-------|------------|---|
| Souris CD-1 ^a | M F | 6 6 | 0, 2, 10 ou 50 | I.V. | 2 semaines | <u>50 mg/kg</u> : Hématocrite et hémoglobine légèrement diminuées (F). |
| Rats CD | M F | 6 6 | 0, 30, 100, 300 ou 900, 2f./jour | Orale | 2 semaines | Tous les groupes: Salivation excessive; diminution du poids cardiaque absolu et relatif. <u>200 mg/kg</u> : Détresse respiratoire. Un rat (M) mort (événement probablement fortuit). <u>600 et 1800 mg/kg</u> : Fèces molles ou diarrhéiques, détresse respiratoire, distension de l'estomac et des intestins par des gaz, régions orale et anogénitale tachées de liquide jaune brunâtre, congestion et hémorragie dans quelques organes, particulièrement les poumons. <u>600 mg/kg</u> : Diminution modérée du gain pondéral (M). Un (M) et deux (F) morts. <u>1800 mg/kg</u> : Perte de poids corporel. Quatre rats (3M et 1F) morts; les autres rats ont été sacrifiés aux jours 3 et 4. |
| Rats CD | M F | 10 10 | 0, 12,5, 50 ou 200, 2 f./jour | Orale | 3 mois | Tous les groupes: Salivation, diminution du poids cardiaque absolu et relatif. <u>25 et 100 mg/kg</u> : Deux rats (M) morts dans chaque groupe (événements probablement reliés à des erreurs de dosage). <u>100 et 400 mg/kg</u> : Râles et salivation occasionnels, diminution modérée du gain pondéral (M), hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. <u>400 mg/kg</u> : Légère élévation des concentrations d'azote uréique, d'ALT, d'AST, de bilirubine urinaire et de potassium (M), légère diminution des globules rouges (F), et des concentrations de calcium et de cholestérol sérique (M), de sodium et des protéines totales. Rapport modérément accru entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire de la moelle osseuse. Quatre rats (2M et 2F) morts (événements probablement reliés à des erreurs de dosage). |
| Chiens ^a (Beagle) | M F | 2 2 | 0, 1, 5 ou 25 | I.V. | 2 semaines | <u>5 et 25 mg/kg</u> : Fèces occasionnellement molles, hyperplasie minimale à légère des cellules juxtaglomérulaires rénales, prolifération multifocale minimale à légère des canaux biliaires et légère inflammation du foie. <u>25 mg/kg</u> : Gêne modérée pendant l'injection, thrombose des veines céphaliques, vasculite et dégénérescence des nerfs au point d'injection chez un chien. Quantités d'hémosidérine légères à modérées dans le foie. Élévation modérée à marquée des concentrations d'ALT et de phosphatases alcalines, légère élévation du débit urinaire et légère diminution de la densité de l'urine. |

Toxicité subaiguë (suite)

| Espèces / Souche | Sexe | N/dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|---------------------|--------|--------|---------------------------------|-------|------------|--|
| Singes (Cynomolgus) | M F | 2 2 | 0, 25, 75 ou 225, 2 f./jour | Orale | 2 semaines | <p>50 et 150 mg/kg: Diminution marquée de la tension artérielle.</p> <p>150 mg/kg: Poids corporel légèrement diminué, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales, légère élévation des concentrations d'azote uréique, diminution du nombre de globules rouges et des cellules de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse.</p> <p>450 mg/kg: Vomissements, manque d'appétit, perte pondérale modérée, dilatation du tube rénal distal, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, dégénérescence et nécrose du myocarde, hémorragie du myocarde ou de l'endocarde, pneumonie par aspiration et congestion, hémorragie ou érosion de l'estomac. Élévation marquée des concentrations d'azote uréique et de créatinine, élévation modérée des concentrations de magnésium et de glucose sériques et diminution modérée des concentrations de sodium sérique. Les deux (F) sont mortes; les deux (M), présentant un état général médiocre, ont été sacrifiés.</p> |
| Singes (Cynomolgus) | M F | 3 3 | 0, 6, 25 ou 100 2 f./jour | Orale | 3 mois | <p>50 mg/kg: Deux singes (1M et 1F) présentant un état général médiocre, probablement relié à des erreurs de dosage, ont été sacrifiés.</p> <p>200 mg/kg: Diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture, fèces molles, vomissements et/ou salivation épisodiques, léthargie, diminution modérée de la tension artérielle, dilatation multifocale légère à grave des tubules corticaux rénaux, nécrose multifocale modérée de l'épithélium des tubules rénaux, hyperplasie légère à modérée des cellules juxtaglomérulaires rénales. Chez une femelle moribonde (sacrifiée), on a noté une augmentation marquée de l'azote uréique et de la créatinine, une augmentation légère à modérée du glucose, de la bilirubine et du magnésium sériques, une diminution légère à modérée de l'albumine, du sodium et du calcium sériques, une diminution de la numération des cellules de la série érythrocytaire et des réticulocytes. Chez les autres animaux, on a noté une légère diminution des globules rouges, une légère augmentation de l'azote uréique et une légère diminution du sodium et du magnésium sériques. Un singe (F) mort.</p> |

Toxicité chronique

| Espèces / Souche | Sexe | N/ dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|------------------|--------|----------|---------------------------------|----------------------|---|---|
| Rats CD | M F | 40 40 | 0, 25, 100 ou 400 | Orale (alimentation) | 1 an (10M, 10F par groupe, sacrifiés au 6 ^e mois et à la 15 ^e semaine après administration de la dernière dose) | <p><u>100 et 400 mg/kg</u>: Diminution légère à modérée du gain pondéral, diminution légère à modérée du poids du coeur et du foie, diminution légère du calcium et des protéines sériques.</p> <p><u>400 mg/kg</u>: Élévation légère à modérée des concentrations d'AST, très légère diminution des paramètres érythrocytaires à la semaine 13, légère élévation des concentrations d'azote uréique et d'ALT (passagère); légère diminution des concentrations sériques de cholestérol, diminution légère à modérée de l'excrétion des protéines urinaires et élévation légère et passagère du pH de l'urine.</p> <p><u>Période suivant le traitement</u>: Augmentation du poids du coeur et diminution du poids du foie (M). Chez certains rats ayant reçu la dose élevée, on a relevé des modifications de la rétine (sans modifications histopathologiques).</p> |
| Chiens (Beagle) | M F | 6 6 | 0, 12, 50 ou 200 | Orale | 1 an (3M, 3F par groupe, évalués 3 mois après administration de la dernière dose) | <p><u>12, 50 et 200 mg/kg</u>: Diminution légère à modérée de la tension artérielle.</p> <p><u>50 mg/kg</u>: Légère diminution des concentrations sériques de protéines.</p> <p><u>200 mg/kg</u>: Un chien agonisant a été sacrifié au jour 10. On a noté des signes de dépression et une perte marquée du poids avant le sacrifice ainsi qu'une dilatation légère des tubules rénaux. On a également noté une élévation marquée des concentrations d'azote uréique et de créatinine sérique et une élévation modérée des concentrations de glucose, d'ALT et de magnésium sériques et une légère diminution des concentrations de potassium et de sodium sériques. Chez les autres chiens, on a noté des fèces molles ou diarrhéiques, une hyperplasie minime des cellules juxtaglomérulaires, une légère diminution des paramètres érythrocytaires (M), une légère diminution des concentrations de protéines sériques et de la densité de l'urine et une légère élévation des concentrations d'azote uréique et de créatinine.</p> |

Reproduction et Tératologie

| Espèces et souche | Nombre d'animaux et sexe | Fosinopril - Doses et fréquence | Voie | Résultats |
|---|--|--|-------|---|
| Rats CD | 28M, 28 (20-26 gravides) F par groupe | 0, 15, 60 or 240 mg/kg; M - pendant 10 semaines avant l'accouplement et durant les 2 semaines de la période d'accouplement; F - pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au jour 13 de la gestation (la moitié de chaque groupe) ou jusqu'au jour 22 de la lactation (l'autre moitié). | Orale | <u>15, 60 et 240 mg/kg</u> : Diminution légère à modérée du gain pondéral (M). <u>15 mg/kg</u> : Un rat (F) mort (probablement à cause d'une erreur de dosage). <u>60 mg/kg</u> : Trois rats (2M et 1F) morts. <u>240 mg/kg</u> : Diminution modérée de la consommation d'aliments (M); légère prolongation de la période d'accouplement et légère diminution de l'odorat chez les mâles F ₁ . Vingt et un animaux (13 M et 8 F) morts (dont 4 à cause d'une erreur de dosage). |
| Rats CD | 24-28 (de 20 à 27 gravides) F par groupe | 0, 12,5, 62,5 ou 200 mg/kg, 2 f./jour, du jour 7 au jour 16 de la gestation | Orale | <u>25, 125 et 400 mg/kg/jour</u> : Diminution légère à modérée du gain pondéral et de la consommation d'aliments chez la mère; légère diminution du poids du placenta et du degré d'ossification du squelette ^a . <u>125 mg/kg/jour</u> : Malformations orofaciales ^b chez 1F; et <i>situs inversus</i> chez 1F. Un rat mort. <u>400 mg/kg/jour</u> : Réduction du poids foetal et malformations orofaciales ^b chez 1M et 1F. Cinq rats morts. |
| Lapins blancs Nouvelle-Zélande ^d | 18 (de 14 à 17 gravides) F par groupe traité; 18 (18 gravides) et 24 (20 gravides) F par groupe témoin | 0, 0 (soluté ^c), 0,5, 2,5, 10, 40 ou 40 (soluté ^c) mg/kg du jour 7 au jour 19 de la gestation. | Orale | <u>2,5 mg/kg</u> : Un animal mort. <u>10 mg/kg</u> : Cinq animaux morts. Embryo-foetotoxicité ^e . <u>40 mg/kg</u> : Douze animaux morts. Embryo-foetotoxicité. <u>40 mg/kg (avec soluté)</u> : Quatre animaux morts; embryo-foetotoxicité (moindre que dans le groupe recevant 40 mg/kg sans soluté). |
| Rats CD | 25 (de 23 à 25 gravides) F par groupe | 0, 10, 40 ou 160 mg/kg/jour du jour 14 de la gestation au jour 21 de la lactation. | Orale | <u>10 et 40 mg/kg</u> : Deux animaux morts par groupe (événements probablement reliés à des erreurs de dosage). <u>160 mg/kg</u> : Deux animaux morts et 2 animaux sacrifiés ^f . Diminution légère à modérée du gain pondéral et de la consommation d'aliments chez les femelles; poids corporel légèrement diminué de la portée au moment du sevrage. |

^a Principalement les os du crâne et des vertèbres sacrées.

^b Microstomie et micrognathie. On a observé par le passé des malformations similaires chez des rats témoins.

^c Ces groupes ont reçu du soluté à la place de l'eau.

^d Un foetus témoin et 5 foetus traités ont présenté des malformations importantes. Trois des 5 malformations dans les groupes traités étaient des méningocèles; le foetus témoin présentait également un méningocèle. On n'a relevé aucune tendance dose-effet ni de différences significatives pour ce qui est de l'incidence des malformations entre les foetus témoins et les foetus traités.

^e Mort de l'embryon ou du foetus. REMARQUE: Les cylindres de protéines trouvés dans les reins de la plupart des animaux morts évoquaient une lésion rénale.

^f Tous les ratons mis bas par ces femelles étaient des mort-nés ou sont morts peu après la parturition.

Études de carcinogenèse et de mutagenèse

Lors des études de deux ans menées sur des souris et des rats ayant reçu des doses jusqu'à 400 mg/kg/jour (500 fois la dose maximale chez l'humain), on n'a relevé aucun effet carcinogène.

Le fosinopril sodique et le fosinoprilate actif ne se sont pas montrés mutagènes lors du test microbien de mutagénicité de Ames, lors du test de mutation directe sur les lymphomes de souris et lors du test de conversion mitotique génique. Le fosinopril ne s'est pas montré génotoxique lors du test du micronoyau de souris *in vivo* et du test cytogénétique sur la moelle osseuse de souris *in vivo*.

Lors du test cytogénétique sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois, le fosinopril a élevé la fréquence des aberrations chromosomiques lorsqu'il avait été mis à l'épreuve sans activation métabolique à une concentration qui était cytotoxique. Toutefois, on n'a relevé aucune élévation des aberrations chromosomiques à des concentrations plus faibles sans activation métabolique ni à aucune autre concentration avec activation métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Creasey W.A., Brennan J., McKinstry D.N., Fordtran J.S.
Absorption of Fosenopril from Various Sites Within the Gastrointestinal Tract
Acta Pharmacol Toxicol 59 (Suppl. 5): 83, 1986
2. DeFelice E.A., Kostis J.B.
New ACE Inhibitors (Chapter 9)
In: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors; J.B. Kostis and E.A. DeFelice (ed.). Alan R. Liss, New York, N.Y., pp 213-261, 1987
3. DeForrest J.M., Parente E.J., Waldron T.L.
Renal Hemodynamic Effects of Two Novel Inhibitors of Angiotensin I (AI) Converting Enzyme (ACE): SQ 29,852 and SQ 27,519 (fosinoprilat)
Fed Proc 46: 372, 1987
4. Dzau V.J.
Tissue Renin-Angiotensin System: Pharmacologic and Pharmacologic Implications.
Introduction
Circulation (USA) 77 (6) (Suppl. II): I1-I3, 1988
5. Hui K.K., Kripalani K.J., Kramer P.F., Dean A.V., Duchin K.L.
Kinetics of the Diacid of Fosinopril Sodium (FS) in Patients with Chronic Renal Failure
Clin Pharmacol Ther 41 (2): 218, 1987
6. Mackaness G.B.
The Future of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
J Cardiovasc Pharm 7 (Suppl. 1): S30-S34, 1985
7. Natoff I.L.
Preclinical Studies on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
Cardiovasc Drugs and Ther 1 (1): 15-27, 1987
8. Navis GJ, de Jong PE, de Zeeuw D.
Volume homeostasis, angiotensin converting enzyme inhibitor, and lithium therapy.
Am J Med 86: 621, 1989
9. Ondetti M.A.
Structural Relationships of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors to Pharmacologic Activity
Circulation 77 (Suppl. 1): I74-I78, 1988
10. Petrillo E.W., Powell J.R., Cushman D.W., Ondetti M.A.
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Accomplishments and Challenges
Clin Exp Hypertens [A] 9 (2-3): 235-241, 1987
11. Rotmensch H.H., Vlasses P.H., Ferguson R.K.
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
Med Clin North Am 72 (2): 399-425, 1988
12. Singhvi S.M., Duchin K.L., Morrison R.A., Willard D.A., Everett D.W., Frantz M.

Disposition of Fosinopril Sodium in Healthy Subjects
Br J Clin Pharmacol 25 (1): 9-15, 1988

13. Singhvi S.M., Morrison R.A., Kripalani K.J., Dean A.V., Migdalog B.H.
Disposition of Fosenopril Sodium (F) in Dogs and Monkeys
Pharm Res 3 (5) (Suppl.): 152S, 1986
14. Sullivan P.A., Cervenka J., O'Connor D.T.
Fosenopril, a Once-Daily Ace Inhibitor: Effects on Exercise Induced Changes of Blood Pressure, Plasma Norepinephrine in Essential Hypertension
Cardiovasc Drugs Ther 1 (3): 294, 1987
15. Sullivan P.A., Dineen M., Cervenka J., O'Connor D.T.
Effects of Fosenopril, a Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, on Resting and Exercise-Induced Changes of Blood Pressure, Hormonal Variables and Plasma Potassium in Essential Hypertension
Am J Hypertens 1 (Suppl.): 280S-283S, 1988
16. Sullivan P.A., O'Connor D.T., Dineen M.
Comparative Effects of Fosinopril, a Once-Daily Inhibitor and Propranolol, on Blood Pressure, Plasma Potassium, and Hormonal Variables in Hypertension Clin Res 35 (3): 449A, 1987
17. Swanson B.L., Stauber K.L., Alpaugh W.C., Everett D.W., Weinstein S.H.
Effect of Renal Impairment on Fosinopril Sodium (F) and Enalapril Maleate (E) Disposition in Rats
Pharmacologist 28 (3): 116, 1986