

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}RAN-FOSINOPRIL

Comprimés de sodium de fosinopril USP

10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.
2680, boul. Matheson Est, bureau 200
Mississauga (Ontario) L4W 0A5
Canada

Date de préparation :
Le 27 avril 2009

Numéro de contrôle : 127034

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 14 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 16 |
| SURDOSAGE | 18 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 18 |
| STABILITÉ ET CONSERVATION | 22 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 22 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 23 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 23 |
| ESSAIS CLINIQUES | 23 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 24 |
| TOXICOLOGIE | 25 |
| RÉFÉRENCES | 34 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 36 |

Pr RAN-FOSINOPRIL

Comprimés de fosinopril sodique USP

10 mg et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation et teneur | Excipients d'importance clinique |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| Orale | Comprimés dosés à 10 mg et à 20 mg | Aucun <i>Voir la rubrique Présentation, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RAN-FOSINOPRIL (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 RAN-FOSINOPRIL, il faut tenir compte des risques d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités – *Œdème de Quincke*).

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

On peut essayer RAN-FOSINOPRIL en traitement initial lorsque l'administration d'un diurétique, d'un bêtabloquant, 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 RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL administré simultanément avec des agents antihypertensifs autres que les diurétiques de type thiazidique.

RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL devrait être amorcé sous la surveillance d'un médecin.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation ou à une composante du contenant. Voir la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie pour une liste complète des ingrédients.
- Antécédents d'œdème de Quincke relié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Si les inhibiteurs de l'ECA sont administrés pendant le deuxième et le troisième trimestres de la grossesse, ils peuvent provoquer des lésions et même la mort du fœtus. Une fois la grossesse décelée, le traitement avec RAN-FOSINOPRIL doit être abandonné dans les plus brefs délais.

Généralités

Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA, y compris avec le fosinopril sodique. L'œdème de Quincke peut être d'issue mortelle s'il atteint le larynx. En cas de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke du visage, de la langue ou de la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration de RAN-FOSINOPRIL, 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, sans s'y limiter, l'administration s.c. de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine de 1:1 000) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

Système cardiovasculaire

Hypotension

L'hypotension symptomatique est survenue par suite de l'administration de fosinopril sodique 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. Il y a lieu de corriger l'hypovolémie ou la déplétion sodée avant d'amorcer le traitement par RAN-FOSINOPRIL.

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 EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament observés rarement au cours d'essais cliniques (< 1 %) – Système cardiovasculaire). En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit amorcer le traitement avec RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL 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 i.v. 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 RAN-FOSINOPRIL, de la dose de diurétique ou des deux à la fois.

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 postcharge est moins prononcée.

Hématologie

Neutropénie/Agranulocytose

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont provoqué l'agranulocytose et l'aplasie médullaire. L'expérience actuelle avec RAN-FOSINOPRIL 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.

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Lors d'études cliniques, on a noté une augmentation des concentrations de potassium sérique (plus de 5,5 mEq/L) chez environ 2,6 % des patients hypertendus traités avec le fosinopril sodique. 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Affections hépatiques, biliaires ou pancréatiques

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 fosinopril sodique, chez les patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). On a dû interrompre le traitement avec le fosinopril sodique 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 RAN-FOSINOPRIL, et particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois, le patient présente un symptôme inexpliqué, 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 RAN-FOSINOPRIL 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.

Système immunitaire

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 (p. ex.: 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, œdème de Quincke, 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 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.

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotensifs des anesthésiques et des analgésiques. Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents hypotensifs, 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.

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 RAN-FOSINOPRIL.

Fonction respiratoire

Toux

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

Cas particuliers

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer la morbidité et la mortalité fœtales et néonatales s'ils sont administrés aux femmes enceintes. On a signalé dans diverses publications à travers le monde plusieurs douzaines de cas. Une fois la grossesse décelée, il faudrait arrêter le traitement avec RAN-FOSINOPRIL 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 structurelles et neurologiques suivant l'exposition au médicament pendant le premier trimestre de la grossesse.

Il y a lieu d'observer de près les nourrissons ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA *in utero* pour déceler l'hypotension, l'oligurie ou l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudrait diriger les efforts vers la stabilisation de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire d'effectuer une exsanguinotransfusion ou une dialyse pour renverser l'hypotension 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 clairance du fosinoprilate par hémodialyse ou par dialyse péritonéale est en moyenne de 2 % et 7 %, respectivement, de la clairance de l'urée.

Données chez l'animal : 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 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'effet tératogène 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 fœtal a été réduit dans les groupes recevant la dose élevée. On a noté, chez les fœtus des animaux traités au fosinopril, 3 cas similaires de malformations orofaciales et un cas de *situs inversus*. Le lien entre ces anomalies et le traitement n'est pas certain.

Allaitement : Des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA ont été détectées dans le lait maternel. La prise d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée aux femmes qui allaitent.

Pédiatrie : On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité de RAN-FOSINOPRIL chez les enfants. L'administration du médicament à ce groupe d'âge n'est donc pas recommandée.

Gériatrie (> 65 ans) : Bien que l'expérience clinique n'ait pas montré de différence 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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, p. ex. Coat-A-Count[®].

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

On a évalué l'innocuité du 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 le fosinopril sodique en monothérapie. Lors des études sur l'insuffisance cardiaque, 516 patients ont été traités par le fosinopril sodique, dont 361 ont participé à des études cliniques contrôlées par placebo. On a évalué l'innocuité à long terme du fosinopril sodique chez environ 519 patients traités pendant 1 an ou plus.

Les effets indésirables graves qui se sont manifestés chez les patients hypertendus traités par le fosinopril sodique lors des études cliniques ont été l'œdème de Quincke (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 ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – *Hypotension*). 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 musculo-squelettique, 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 fosinopril sodique 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 ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – *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.

Effets indésirables du médicament observés au cours d'essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

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 le fosinopril sodique en monothérapie sont indiquées au tableau 1.

| Tableau 1 — Effets indésirables du médicament | | |
|--|---|---|
| | HYPERTENSION^A n = 1 048 (%) | INSUFFISANCE CARDIAQUE^B n = 361 (%) |
| Système cardiovasculaire | | |
| Hypotension | - | 4,4 |
| Hypotension orthostatique | 1,4 | 1,9 |
| Palpitations | - | 1,4 |
| Angine de poitrine | - | 1,1 |
| Œdème | - | 1,1 |

| Tableau 1 — Effets indésirables du médicament | | |
|--|---|---|
| | HYPERTENSION^A n = 1 048 (%) | INSUFFISANCE CARDIAQUE^B n = 361 (%) |
| Effets dermatologiques | | |
| Éruptions cutanées | 1,0 | 1,4 |
| Métabolisme/système endocrinien | | |
| Dysfonction sexuelle | 1,7 | - |
| Appareil digestif | | |
| Nausées/vomissements | 1,4 | 2,2 |
| Diarrhée | 1,4 | 2,2 |
| Pyrosis | 1,0 | - |
| Sécheresse buccale | 1,0 | - |
| Douleur abdominale | - | 1,4 |
| Effets généraux | | |
| Fatigue | 2,8 | 4,7 |
| Douleur thoracique (origine autre que cardiaque) | - | 2,2 |
| Faiblesse | - | 1,4 |
| Appareil locomoteur/tissu conjonctif | | |
| Douleur musculo-squelettique | - | 3,3 |
| Crampes musculaires | - | 1,4 |
| Système nerveux | | |
| Céphalées | 4,6 | 3,6 |
| Étourdissements | 3,8 | 11,9 |
| Insomnie | - | 1,1 |

| Tableau 1 — Effets indésirables du médicament | | |
|--|---|---|
| | HYPERTENSION^A n = 1 048 (%) | INSUFFISANCE CARDIAQUE^B n = 361 (%) |
| Appareil respiratoire | | |
| Toux | 4,0 | 9,7 |
| Dyspnée | - | 4,4 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | - | 2,2 |

^AEssais cliniques contrôlés par placebo et médicaments actifs

^BEssais cliniques contrôlés par placebo

Effets indésirables du médicament observés rarement au cours d'essais cliniques (< 1 %)

Les réactions cliniques indésirables qui se sont produites lors des études cliniques contrôlées chez moins de 1,0 % des 1 479 patients hypertendus et des 516 insuffisants cardiaques traités avec le fosinopril sodique sont énumérées ci-dessous par appareil ou système :

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

Effets 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 fosinopril sodique.

Système métabolique ou endocrinien : goutte, modification de la libido, troubles mammaires et troubles menstruels.

Appareil digestif : 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.

Effets hématologiques : lymphadénopathie, leucopénie, neutropénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – *Neutropénie/agranulocytose*), éosinophilie et anémie hémolytique. Troubles immunologiques/sensibilité : œdème de Quincke.

Immunologie ou sensibilité : œdème de Quincke.

Appareil locomoteur ou tissu conjonctif : arthralgie, douleurs 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.

Système 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 2 patients traités par le fosinopril, on a noté un groupe de symptômes comprenant la toux, le bronchospasme et l'éosinophilie.

Organes des sens : irritation de l'oeil, trouble de la vision, acouphènes, modification du goût, otalgie, anomalie du champ visuel et anomalie de la pression intraoculaire.

Épreuves de laboratoire

Anomalies des résultats d'épreuves hématologiques et biochimiques

Électrolytes sériques : hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie – *Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique*), hyponatrémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicament-médicament – Diurétiques concomitants).

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 études contrôlées par placebo, on a observé, chez 0,4 % des patients recevant le fosinopril sodique et n'ayant aucun antécédent de néphropathie, la présence d'albumine dans l'urine (résultats de 2 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 sous 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.

Fonction hépatique : On a signalé des élévations des concentrations des transaminases, de lactico-déshydrogénase, de phosphatase alcaline et de bilirubine sérique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Comme à l'emploi 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 élevée. Ces symptômes sont habituellement disparus à l'arrêt du traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Diurétiques concomitants : 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 RAN-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) en arrêtant le traitement au diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant le début du traitement avec RAN-FOSINOPRIL. S'il est impossible d'arrêter le traitement au diurétique, on peut diminuer la dose initiale de RAN-FOSINOPRIL 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 PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – *Hypotension*, 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 par le fosinopril sodique en monothérapie (voir EFFETS INDÉSIRABLES — Épreuves de laboratoire – Azote uréique sanguin et créatinine sérique).

Agents augmentant le taux de potassium sérique : Étant donné que le fosinopril sodique abaisse la production d'aldostérone, une augmentation des concentrations de potassium sérique peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le 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 commande la prudence. On recommande, en outre, de procéder à des évaluations fréquentes des concentrations de potassium, car ces médicaments peuvent entraîner une élévation significative de la kaliémie. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence.

Agents qui provoquent la libération de la rénine : L'effet antihypertensif du fosinopril sodique est accentué par les agents antihypertensifs qui provoquent une libération de rénine (p. ex., 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 fosinopril sodique, 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 antihypertensif du fosinopril.

Avec la digoxine : Lors d'une étude menée sur l'administration simultanée de digoxine et de fosinopril sodique, la biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée. La biodisponibilité de la digoxine (à savoir, la surface sous la courbe des concentrations sériques [SSC] et la concentration maximale [C_{max}]) semblait être légèrement réduite lors de l'administration concomitante de fosinopril sodique. 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 fosinopril sodique, la SSC et la C_{max} 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.

Autres médicaments : 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 métoprolamide 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-aliment

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

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension

Avant d'amorcer le traitement, on doit tenir compte du traitement antihypertensif 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 antihypertenseurs administrés en association avec RAN-FOSINOPRIL.

Monothérapie

La dose initiale de RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL assure un effet antihypertensif soutenu. Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet

antihypertensif 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 RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL.

Diurétique concomitant

Par suite de l'administration de la première dose de RAN-FOSINOPRIL, 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 RAN-FOSINOPRIL afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire — *Hypotension*). Si le traitement par diurétique ne peut être interrompu, on devrait, après l'administration d'une dose initiale de 10 mg de RAN-FOSINOPRIL, 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 RAN-FOSINOPRIL jusqu'à l'obtention de la réaction optimale.

Insuffisance cardiaque

RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL, puisqu'on a signalé des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – *Hypotension*, – *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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament – Diurétique concomitant).

Chez les insuffisants cardiaques, la dose initiale recommandée de RAN-FOSINOPRIL est de 10 mg, une fois par jour, administrée sous étroite surveillance médicale. Si la dose initiale de RAN-FOSINOPRIL 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 RAN-FOSINOPRIL une fois que l'hypotension a été efficacement traitée.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave s'accompagnant ou non d'insuffisance rénale, on devrait amorcer avec prudence le traitement par RAN-FOSINOPRIL (voir MISES EN

GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire – *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 ayant une insuffisance rénale et dont la fonction hépatique est normale. La dose initiale recommandée de RAN-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) 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 – Cas particuliers – Insuffisance rénale, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale). 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 ayant une insuffisance hépatique et présentant une fonction rénale normale. La dose initiale recommandée de RAN-FOSINOPRIL 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 – Cas particuliers – Insuffisance hépatique). Chez ces patients atteints d'insuffisance cardiaque, on devrait amorcer le traitement avec prudence.

Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie de RAN-FOSINOPRIL doit être adaptée à chaque cas.

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage en RAN-FOSINOPRIL (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 sodium à 0,9 %. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du fosinoprilate.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le 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, le fosinopril, un promédicament de type ester, est rapidement hydrolysé en son principal métabolite actif, le fosinoprilate.

L'ECA est une peptidyldipeptidase 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 du fosinopril.

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

Pharmacodynamie

Le fosinopril sodique, administré aux patients atteints 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 antihypertensif 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 antihypertensif persiste pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures chez la plupart des patients. L'efficacité du fosinopril sodique 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 antihypertensif du fosinopril sodique 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 par le fosinopril sodique.

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 fosinopril sodique 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 effet cardiaque réflexe. 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 fosinopril sodique aux insuffisants cardiaques réduit la précharge et la postcharge du cœur, 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 fosinopril sodique aux patients hypertendus présentant de la protéinurie et de la microalbuminurie a diminué de façon significative l'excrétion de l'albumine dans l'urine.

Pharmacocinétique

Absorption : 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 %.

Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, les surfaces sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps (SSC) et les concentrations maximales (Cmax) étaient directement proportionnelles à la dose de fosinopril. Le temps pour atteindre les concentrations maximales (Tmax), soit environ trois heures, ne dépendait pas de la dose.

Distribution : 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 glycoconjugué 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 glycoconjugué. Chez le rat, le métabolite para-hydroxy-fosinoprilate est un inhibiteur de l'ECA aussi puissant que le fosinoprilate. Le fosinoprilate glycoconjugué ne possède pas d'activité inhibitrice de l'ECA.

Le fosinoprilate traverse le placenta des animaux gravides.

Les études menées sur les animaux indiquent que ni fosinopril, ni fosinoprilate ne traversent la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme : 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.

Excrétion : Chez les hypertendus présentant des fonctions hépatique et rénale normales et ayant reçu des doses multiples de fosinopril, la demi-vie d'accumulation efficace du fosinoprilate a été

de 11,5 heures en moyenne, tandis que chez les insuffisants cardiaques, elle a été de 14 heures. Le fosinoprilate se lie fortement aux protéines ($\geq 95\%$). 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 fosinoprilate s'effectue à parts égales par le foie et les reins. Après administration d'une dose orale de fosinopril radiomarké, environ la moitié de la dose absorbée est excrétée dans l'urine et le reste, dans les fèces. Chez les sujets normaux, la clairance corporelle moyenne du fosinoprilate, administré par voie intraveineuse, se situait entre 26 et 39 mL/min.

Cas particuliers

Personnes âgées : Chez les hommes âgés (de 65 à 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).

Race : 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.

Insuffisance hépatique : En présence d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique ou biliaire), le degré d'absorption n'a pas été modifié. Lors d'études pharmacocinétiques après une dose unique ou des doses multiples, la SSC moyenne du fosinoprilate 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 fosinopril n'a pas été réduit de façon appréciable bien que la vitesse puisse être ralentie. Les patients ayant une insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations plasmatiques élevées de fosinopril inchangé.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints 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 clairance corporelle totale du fosinoprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min/1,73 m²) 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 clairance corporelle du fosinoprilate n'est pas notablement différente en présence d'une insuffisance rénale de quelque gravité que ce soit, y compris l'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m²). 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 (SSC), à savoir moins de deux fois celle observée chez les patients ayant une fonction rénale normale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Polymorphisme génétique : Aucune donnée n'est disponible.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés RAN-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) à 10 mg sont de blanc à blanc cassé. Ils sont rainurés et en forme de capsule, avec l'inscription « RX » gravée sur un côté et « 11 » sur l'autre.

Les comprimés RAN-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) à 20 mg sont de blanc à blanc cassé. Ils sont en forme de capsule avec l'inscription « RD » gravée sur un côté et « 83 » sur l'autre.

Outre l'ingrédient actif, le fosinopril sodique, le comprimé contient du lactose anhydre, du dioxyde de silice colloïdale, de la crospovidone, de la cellulose microcristalline, de la polyvidone et du talc.

RAN-FOSINOPRIL, en comprimés à 10 mg et à 20 mg, se présente en flacons de 90 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

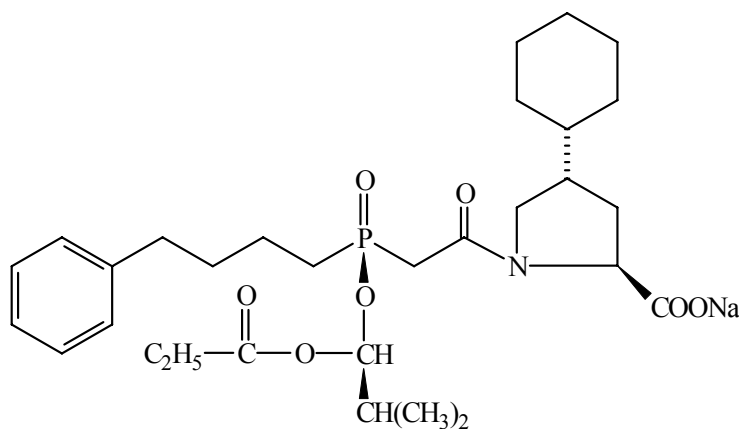
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fosinopril sodique USP

Nom chimique : (1) L-proline,4-cyclohexyl-1-[[[2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phenylbutyl) phosphinyl]acétyl] -, sel de sodium, [1[S* (R*), 2 α , 4 β] -
(2) : propionate de (4S) -4-cyclohexyl-1-[[(R) - [(S)-1-hydroxy-2-méthylpropoxy] (4-phenylbutyl)] phosphinyl] acétyl-L-proline (ester), sel de sodium

Formule moléculaire (masse moléculaire) : C₃₀H₄₅NNaO₇P (585,65)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : 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. Le fosinopril sodique est pratiquement insoluble dans l'eau à un pH de 1,2 à 4,5, mais y est librement soluble à un pH de 6,8. Il est librement soluble dans le méthanol et soluble dans le chloroforme. Il possède un pouvoir rotatoire ($[\alpha]_d^{25}$) de -5,7°.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée chez 27 volontaires sains à jeun, hommes et femmes. Le résumé des paramètres pharmacocinétiques figure dans le tableau ci-dessous;

| Fosinoprilate 1 comprimé à 20 mg de fosinopril sodique À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| Paramètre | Spécimen * | Référence † | Ratio (%) des moyennes géométriques** | Intervalle de confiance à 90 %** |
| SSC _T (ng x h/mL) | 2765,00 2933,242 (35,3 %) | 2759,94 2981,220 (41,8 %) | 100 | 91,9 – 109 |
| SSC _I (ng x h/mL) | 2831,39 2993,770 (34,3 %) | 2826,93 3042,716 (40,9 %) | 100 | 92,3 – 109 |
| C _{max} (ng/mL) | 463,31 495,519 (37,5 %) | 477,20 507,152 (37,5 %) | 97,1 | 88,5 – 106 |
| T _{max} ^e (heures) | 3,557 (18,9 %) | 3,290 (23,0 %) | | |
| T _{1/2} ^e (heures) | 6,214 (32,4 %) | 6,818 (35,3 %) | | |

* Comprimé de RAN-FOSINOPRIL à 20 mg (Ranbaxy Laboratories, Ltd.)

† Comprimé de MONOPRIL^{MC} à 20 mg (BMS Canada, Inc.) acheté au Canada

** Calcul basé selon la méthode des moindres carrés

^e Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (coefficient de variation en pourcentage).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans l'organisme, 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 antihypertensif 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 somme toute 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

| Espèce | Sexe (N) | Voie | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|----------|-------|--------------------------|
| Souris | M 60 | Orale | 2 720 |
| | F 60 | | 2 340 |
| Souris | M 235 | Orale | 2 460-3 670 |
| | F 75 | | |
| Souris | M 60 | i.v. | 114 |
| Souris | M 60 | i.p. | 39 |
| Rat | M 60 | Orale | 2 850 |
| | F 60 | | 2 460 |
| Rat | M 25 | Orale | 3 200 |
| | F 25 | | |
| Rat | M 50 | i.p. | 51,5 |
| | F 50 | | 69 |
| Chien | M 6 | Orale | > 800 |
| | F 6 | | > 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, 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

| Espèce | Sexe (N) | Voie | DL₅₀ (mg/kg) |
|---------------|-----------------|-------------|--------------------------------|
| Souris | M 40 | Orale | 7 100 |
| Souris | M 70 | Orale | 425 |
| Souris | M 70 | i.v. | 605 |
| | F 70 | | 580 |
| Souris | M 55 | i.v. | 415 |
| Souris | M 70 | i.p. | 550 |
| Rat | M 50 | i.v. | 380 |
| | F 50 | | 470 |
| Rat | M 40 | i.v. | 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, exsudats nasaux sanguinolents, hémorragie nasale, hématurie et irritation tissulaire locale / cyanose / ou nécrose de la queue au point d'injection.

Toxicité subaiguë

| Espèce/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 diminués (F). |
| Rat CD | M F | 6 6 | 0, 30, 100, 300 ou 900 deux fois par jour | Orale | 2 semaines | <u>Tous les groupes</u> : 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/ou 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. |
| Rat CD | M F | 10 10 | 0, 12,5, 50 ou 200 deux fois par jour | Orale | 3 mois | <u>Tous les groupes</u> : 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 (1 événement probablement relié à une erreur de dosage). |

a Étude portant sur l'administration du fosinoprilate (métabolite actif)

Toxicité subaiguë (suite)

| Espèce/Souche | Sexe | N/Dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|---|--------|--------|--|-------|------------|--|
| Chien ^a (Beagle) (^a Étude portant sur l'administration du fosinoprilate [SQ 27,519]) | M F | 2 2 | 0, 1, 5 ou 25 | i.v. | 2 semaines | <u>5 et 25 mg/kg</u> : Fèces parfois molles, hyperplasie minime à légère des cellules juxtaglomérulaires rénales, prolifération multifocale minime 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. |
| Singe (macaque de Buffon) | M F | 2 2 | 0, 25, 75 ou 225 deux fois par jour | Orale | 2 semaines | <u>50 et 150 mg/kg</u> : Diminution marquée de la tension artérielle. <u>150 mg/kg</u> : 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. <u>450 mg/kg</u> : 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. |

| Espèce/Souche | Sexe | N/Dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|---------------------------|--------|--------|------------------------------------|-------|--------|--|
| Singe (macaque de Buffon) | M F | 3 3 | 0, 6, 25 ou 100 deux fois par jour | Orale | 3 mois | <p><u>200 mg/kg</u> : 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> <p><u>50 mg/kg</u> : Deux singes (1M et 1F) présentant un état général médiocre, probablement relié à des erreurs de dosage, ont été sacrifiés.</p> |

Toxicité chronique

| Espèce/Souche | Sexe | N/Dose | Dose de fosinopril (mg/kg/jour) | Voie | Durée | Effets |
|----------------|--------|----------|---------------------------------|----------------------|--|---|
| Rat CD | M F | 40 40 | 0, 25, 100 ou 400 | Orale (alimentation) | 1 an (10M, 10F par groupe, sacrifiés 6 mois ou 15 semaines après administration de la dernière dose) | <u>100 et 400 mg/kg</u> : Diminution légère à modérée du gain pondéral, diminution légère à modérée du poids du cœur et du foie, diminution légère du calcium et des protéines sériques. <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. Période suivant le traitement : Augmentation du poids du cœur 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). |
| Chien (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) | <u>12, 50 et 200 mg/kg</u> : Diminution légère à modérée de la tension artérielle. <u>50 mg/kg</u> : Légère diminution des concentrations sériques de protéines. <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. |

Reproduction et tératologie

| Espèce/Souche | Nombre d'animaux et sexe | Schéma posologique du fosinopril | Voie | Résultats |
|---|---|---|-------|--|
| Rat CD | 28 M, 28 F par groupe (20-26 gravides) | 0, 15, 60 ou 240 mg/kg 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 probable). |
| Rat CD | 24-28 F par groupe (20-27 gravides) | 0, 12,5, 62,5 ou 200 mg/kg 2 fois par jour; du jour 7 au jour 16 de la gestation | Orale | <u>25, 125 et 400 mg/kg par 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> : Un rat mort; malformations orofaciales ^e chez 1F; et <i>situs inversus</i> chez 1F. <u>400 mg/kg/jour</u> : Cinq rats morts; réduction du poids fœtal et malformations orofaciales ^e chez 1M et 1F. |
| Lapin blanc Nouvelle-Zélande ^c | 18 F par groupe traité (14-17 gravides); 18 (18 gravides) et 24 (20 gravides) F par groupe témoin | 0, 0 (soluté ^b), 0,5, 2,5, 10, 40, ou 40 (soluté ^b) mg/kg, du jour 7 au jour 19 de la gestation | Orale | <u>2,5 mg/kg</u> : Un mort. <u>10 mg/kg</u> : Cinq morts; embryo-fœtotoxicité ^d . <u>40 mg/kg</u> : Douze morts; embryo-fœtotoxicité. <u>40 mg/kg (avec soluté)</u> : Quatre morts; embryo-fœtotoxicité (moindre que dans le groupe recevant 40 mg/kg sans soluté). |
| Rat CD | 25 F par groupe (23-25 gravides) | 0, 10, 40 ou 160 mg/kg par 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 morts et deux 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 Ces groupes ont reçu du soluté à la place de l'eau.

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

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

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

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

Études sur la carcinogenèse et la 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.

Ni le fosinopril sodique ni le fosinoprilate actif ne se sont 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.

RÉFÉRENCES

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 (États-Unis)* 77 (6) (Suppl. II): I143, 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. Monographie de Monopril^{MD} (fosinopril sodique), comprimés à 10 mg et à 20 mg, Date de révision : Le 8 novembre 2006.
 12. Rotmensch H.H., Vlases P.H., Ferguson R.K. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors *Med Clin North Am* 72 (2): 399-425, 1988.
 13. 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.
-

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}RAN-FOSINOPRIL

Comprimés de sodium de fosinopril USP
10 mg et 20 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de RAN-FOSINOPRIL pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RAN-FOSINOPRIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

RAN-FOSINOPRIL est utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée et de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique.

L'action de ce médicament

Le fosinopril appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Son action consiste principalement à abaisser la tension artérielle en bloquant les effets de l'angiotensine II (produit chimique qui rétrécit les vaisseaux sanguins). De ce fait, les vaisseaux sanguins se relâchent, permettant ainsi au sang de circuler plus librement, ce qui abaisse la tension artérielle.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas RAN-FOSINOPRIL dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au fosinopril ou à une autre composante du produit ou du contenant (voir *Les ingrédients non médicinaux importants*).
- Vous êtes allergique à tout autre médicament de la même classe, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) : l'énalapril, le captopril, le lisinopril, le quinapril, le ramipril, etc.
- Vous avez des antécédents d'œdème de Quincke (angio-œdème, œdème angio-

neurotique), un état qui cause de la difficulté à respirer ainsi qu'une enflure du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres et de la langue, après avoir pris un inhibiteur de l'angine de conversion de l'angiotensine (ECA).

- Vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou d'angio-œdème idiopathique (angio-œdème de cause inconnue).

L'ingrédient médicinal

Le fosinopril sodique

Les ingrédients non médicinaux importants

Lactose anhydre, dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, cellulose microcristalline, polyvidone et talc.

La présentation

Comprimés, 10 mg et 20 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

RAN-FOSINOPRIL ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez RAN-FOSINOPRIL, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RAN-FOSINOPRIL si :

- Vous êtes enceinte. Le fait de prendre RAN-FOSINOPRIL pendant la grossesse risque de causer des lésions à votre bébé ou même sa mort.
- Vous allaitez. Il est possible que RAN-FOSINOPRIL passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au sein si vous prenez RAN-FOSINOPRIL.
- Votre pression artérielle est basse.
- Vous avez l'une des maladies suivantes :
 - maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins
 - maladie du foie
 - maladie des reins
- Vous souffrez de vomissements.

- Vous avez la diarrhée.
- Vous êtes sur le point de vous faire opérer.
- Vous voulez prendre des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium.
- Vous trouvez que vous transpirez trop et vous vous sentez déshydraté.
- Vous avez des allergies à ce médicament ou à ses ingrédients, ou encore aux composants du contenant.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Voici les produits qui risquent d'interagir avec RAN-FOSINOPRIL : autres médicaments servant à réduire la tension artérielle, acide acétylsalicylique (Aspirin^{MD}); diurétiques (pilules contre la rétention d'eau); lithium; suppléments de potassium; substituts de sel contenant du potassium; médicaments contenant du potassium; antiacides; certains médicaments qui tendent à augmenter la tension artérielle, comme les préparations sans ordonnance pour couper l'appétit, ainsi que les médicaments contre l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foins et les problèmes de sinus.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Selon votre état de santé, votre médecin décidera de la posologie standard de RAN-FOSINOPRIL dont vous avez besoin.

La posologie de RAN-FOSINOPRIL doit être adaptée à chaque cas.

Surdosage

Il est important de suivre les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien. Si vous ou quelqu'un d'autre avez pris une dose supérieure à la dose recommandée, consultez un médecin ou rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus proche immédiatement.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la aussitôt que possible. Vous aiderez ainsi à maintenir

une quantité constante de médicament dans le sang. Toutefois, s'il est presque temps pour la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez de prendre le médicament suivant l'horaire habituel. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme / effet | | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|------------------|---|---|-------------------|---|
| | | Seulement les cas graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Fatigue | ✓ | | |
| | Étourdissements ou sensation de tête légère | ✓ | | |
| | Hypotension | | ✓ | |
| | Maux de tête | ✓ | | |
| | Éruption cutanée ou démangeaisons | | ✓ | |
| | Nausées, vomissements ou diarrhée | ✓ | | |
| | Toux | | ✓ | |
| | Douleur à la poitrine | | ✓ | |
| Rare | Dyspnée | | ✓ | |
| | Réactions allergiques ou œdème de Quincke | | | ✓ |
| | Symptômes de grippe (comme la fièvre, le malaise, les douleurs musculaires) | | ✓ | |
| | Problèmes de foie comme la jaunisse, l'urine foncée ou brune | | ✓ | |
| | Douleur abdominale | ✓ | | |
| | Perte d'appétit | ✓ | | |
| Évanouissement | | | ✓ | |

Si vous éprouvez l'un des symptômes suivants, vous avez besoin de soins médicaux :

- Symptômes d'œdème de Quincke : difficulté soudaine à respirer ou à avaler, enflure du visage, des yeux, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds. Les patients de race noire courent un risque accru de réagir ainsi aux inhibiteurs de l'ECA.
- Étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement après avoir fait de l'exercice ou par temps chaud si vous avez perdu beaucoup d'eau en transpirant.
- Symptômes ressemblant à la grippe, notamment : fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit.
- La dose initiale risque de causer une chute de la pression supérieure à celle qu'occasionne le traitement prolongé. Auquel cas, vous aurez sans doute l'impression de vous évanouir ou d'être étourdi; il serait bon de vous allonger. Si cela vous inquiète, veuillez consulter un médecin ou un pharmacien.
- Toux sèche
- Fatigue ou faiblesse inhabituelles
- Maux de tête

Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez un des effets secondaires ci-dessus ou si vous avez d'autres effets secondaires. Si l'effet indésirable s'aggrave ou persiste, consultez un médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RAN-FOSINOPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante (15-30 °C). Fermer le contenant hermétiquement. Garder à l'abri d'une forte humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : 866-234-2345
Télécopieur sans frais : 866-678-6789
Par courriel : cadrmpp@hc-sc.gc.ca

Par courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, AL 0701C
Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.ranbaxy.ca ou en communiquant avec le promoteur, Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. au : 1.866.840.1340.

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : Le 27 avril 2009