

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **QUINAPRIL**

Comprimés de quinapril, USP
5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg
(chlorhydrate de quinapril)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision :
22 novembre 2013

Numéro de contrôle: 169335

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

Pr QUINAPRIL

**Comprimés de quinapril, USP
5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg**

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril) est un inhibiteur non peptidique et non sulfhydrylique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidylique qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice. Après son absorption, le quinapril est rapidement déestérifié en quinaprilate (diacide de quinapril), son principal métabolite actif. Il agit surtout par inhibition de l'ECA circulante et tissulaire, et diminue l'activité vasopressive et la sécrétion d'aldostérone. Bien que la diminution de sécrétion d'aldostérone soit faible, elle se traduit entre autres par une petite élévation du taux plasmatique de K^+ (voir PRÉCAUTIONS). La levée du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique. Bien que QUINAPRIL ait fait la preuve de son action antihypertensive dans toutes les races étudiées, la proportion moyenne des sujets hypertendus ayant répondu favorablement à la monothérapie par inhibiteur de l'ECA est plus petite pour la race noire (qui a généralement un faible taux de rénine plasmatique) que pour les autres races.

L'ECA est identique à la kininase II. Il se peut, par conséquent, que le quinapril entrave la dégradation de la bradykinine, vasodilatateur peptidique puissant. On ne sait toutefois pas si ce mécanisme concourt aux effets thérapeutiques du chlorhydrate de quinapril.

Selon les études faites sur l'animal, l'effet antihypertensif du quinapril dure plus longtemps que son effet inhibiteur sur l'ECA circulante. L'inhibition de l'ECA tissulaire est davantage en corrélation avec la durée des effets antihypertensifs, ce qui peut s'expliquer par les caractéristiques de liaison à l'enzyme, mises en évidence pour le quinapril sur de l'ECA purifiée, extraite de rein et de cœur humains.

Pharmacocinétique et métabolisme

Après l'administration du chlorhydrate de quinapril par voie orale, le pic plasmatique du quinapril est atteint en une heure. D'après la quantité de quinapril et de ses métabolites retrouvée dans l'urine, on sait qu'au moins 60 % du quinapril est absorbé. Après son absorption, le quinapril est déstéréifié en son principal métabolite actif, le quinaprilate (diacide de quinapril), inhibiteur puissant de l'ECA, et en d'autres métabolites inactifs mineurs. La demi-vie apparente du quinapril dans le plasma est d'environ une heure. Le pic plasmatique du quinaprilate est atteint environ 2 heures après la prise du chlorhydrate de quinapril par voie orale. Le quinaprilate est éliminé principalement par voie rénale, avec une demi-vie d'accumulation réelle d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du quinaprilate est d'environ 2 heures, avec une phase finale prolongée de 25 heures. Le quinapril et le quinaprilate circulants se fixent sur les protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 %.

Les études de pharmacocinétique chez des sujets en phase terminale de maladie rénale, soumis à une hémodialyse chronique ou à une dialyse péritonéale ambulatoire continue, indiquent que la dialyse a peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

L'élimination du quinapril et du quinaprilate chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale est semblable à celle observée lorsque la fonction rénale est normale, jusqu'à ce que la clairance de créatinine baisse à 60 mL/min ou moins. Lorsque la clairance de créatinine est inférieure à 60 mL/min, le pic et le creux sériques du quinaprilate augmentent, de même que sa demi-vie apparente, et le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre peut être plus long. L'élimination du quinaprilate peut être moindre chez les sujets âgés (> 65 ans) et chez ceux souffrant d'insuffisance cardiaque; cette diminution est imputable à une insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). La concentration plasmatique du quinaprilate diminue en présence de cirrhose alcoolique, par manque de déstéréification du quinapril.

Le taux et le degré d'absorption du quinapril diminuent modérément (d'environ 25 à 30 %) quand les comprimés du chlorhydrate de quinapril sont pris pendant un repas riche en matières grasses. Il n'y a cependant pas d'effet sur l'absorption du quinapril quand il est pris avec un repas ordinaire.

Selon les études chez le rat, le quinapril et ses métabolites ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique.

Pharmacodynamie

L'administration du chlorhydrate de quinapril à des doses de 10 à 40 mg à des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle se traduit par une baisse de la tension artérielle aussi bien en position assise que debout, avec très peu d'effet sur la fréquence cardiaque. L'action antihypertensive commence en l'espace d'une heure et atteint habituellement son maximum de 2 à 4 heures après la prise du médicament. Il faut parfois jusqu'à deux semaines de traitement pour atteindre la baisse tensionnelle maximale chez certains patients. Aux doses recommandées, les effets antihypertensifs se maintiennent, dans la plupart des cas, pendant tout l'intervalle

posologique de 24 heures. Quoique la courbe dose-réponse soit plutôt aplatie, une dose de 40 mg s'est révélée un peu plus efficace au moment du creux que des doses de 10 à 20 mg. Deux prises par jour ont aussi eu tendance à abaisser un peu plus la pression artérielle qu'une seule prise par jour, avec la même dose totale quotidienne. Pendant le traitement de longue durée, l'effet antihypertensif du chlorhydrate de quinapril s'est maintenu, sans signe de perte d'efficacité.

Les explorations hémodynamiques chez des patients souffrant d'hypertension artérielle essentielle indiquent que la diminution de la pression artérielle due au quinapril s'accompagne d'une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la résistance vasculaire rénale, en modifiant peu ou sans modifier du tout la fréquence et l'index cardiaques. On a constaté une augmentation de la circulation rénale, jugée non significative, ainsi que des changements minimes, voire nuls, dans la filtration glomérulaire ou la fraction de filtration.

Il a été démontré que le quinapril diminue la microalbuminurie chez les patients souffrant d'hypertension essentielle, et ce, indépendamment des variations de la tension artérielle systémique.

Quand le chlorhydrate de quinapril est administré en association avec des diurétiques thiazidiques, les effets antihypertensifs sont à peu près additifs.

Le chlorhydrate de quinapril, administré à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), abaisse la résistance vasculaire périphérique, les pressions artérielles systolique et diastolique ainsi que la pression capillaire pulmonaire, et augmente le débit cardiaque. On a observé que ces effets commençaient en l'espace d'une heure et atteignaient leur maximum de 1,25 à 4 heures après l'administration du chlorhydrate de quinapril. Il existe une bonne corrélation entre les effets hémodynamiques maximaux et le pic plasmatique du quinaprilate (de 1 à 4 heures après l'administration).

Le traitement par chlorhydrate de quinapril a amélioré l'endurance à l'effort.

L'effet du chlorhydrate de quinapril sur la survie des patients souffrant d'insuffisance cardiaque n'a pas été évalué.

Les effets thérapeutiques semblent être les mêmes chez les sujets âgés (> 65 ans) que chez les adultes plus jeunes prenant la même dose par jour, sans augmentation des effets indésirables chez les personnes âgées.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement inférieur chez les sujets de race noire que chez ceux des autres races.

Étude comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à dose unique, randomisée, croisée, sur des comprimés de quinapril comparant QUINAPRIL 40 mg de Pro Doc Ltée au produit de référence ^{Pr}ACCUPRILTM 40 mg de Pfizer Canada Inc., a été conduite chez des hommes volontaires sains (n=24) à jeûn. Les données de biodisponibilité calculées pour les comprimés QUINAPRIL 40 mg en comparaison aux comprimés ^{Pr}ACCUPRILTM 40 mg sont listés dans le tableau suivant :

| Quinapril (1 x 40 mg Tablets) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Paramètre | Test * | Référence [†] | Rapport des moyennes géométriques % | Intervalle de confiance (90%) |
| ASC _T (ng·h/mL) | 266,55 275,57 (25,1) | 256,65 272,80 (35,5) | 103,86 | 96,90-111,31 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 273,66 282,63 (24,8) | 264,67 281,22 (35,1) | 103,40 | 96,60-110,67 |
| C _{max} (ng/mL) | 355,84 379,47 (35,4) | 312,32 356,92 (51,1) | 113,93 | 98,91-131,25 |
| T _{max} [§] (h) | 0,50 (0,33 – 1,00) | 0,58 (0,33 – 1,50) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 0,79 (25,9) | 0,90 (54,5) | | |

* QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril), Pro Doc Ltée, Laval, Canada

[†] ACCUPRILTM (chlorhydrate de quinapril), Pfizer Canada Inc. Kirkland, Québec, Canada a été acheté au Canada

[§] Exprimé sous forme de médiane (étendu) seulement

[€] Exprimé sous forme de moyenne (% CV) seulement

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension artérielle

QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Il est habituellement administré en association avec d'autres médicaments, en particulier des diurétiques thiazidiques.

Avec l'emploi de QUINAPRIL, il faut tenir compte du risque d'œdème angioneurotique (voir MISES EN GARDE).

On devrait normalement avoir recours à QUINAPRIL dans les cas où le traitement par diurétique ou bêtabloquant est inefficace ou s'accompagne d'effets indésirables intolérables. On peut aussi essayer QUINAPRIL comme traitement de première intention chez les patients chez qui il existe des contre-indications à l'emploi de diurétiques ou de bêtabloquants ou un état pathologique en présence duquel ces médicaments causent souvent des effets indésirables graves.

L'efficacité et l'innocuité QUINAPRIL dans les cas d'hypertension rénovasculaire ne sont pas établies; l'emploi de ce médicament chez les patients souffrant de cette condition n'est donc pas recommandé.

Insuffisance cardiaque congestive

QUINAPRIL est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive à titre de traitement adjuvant aux diurétiques et/ou aux glucosides digitaliques.

La mise en route du traitement par QUINAPRIL doit être faite sous étroite surveillance médicale.

CONTRE-INDICATIONS

QUINAPRIL est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation; QUINAPRIL contient du lactose;
- chez ceux ayant déjà eu un œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA;
- chez les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir, de même que chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace. (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES);
- chez les femmes qui allaitent;
- en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Employés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent être néfastes pour le fœtus et même causer sa mort. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut donc cesser dès que possible l'administration de QUINAPRIL.

Médicaments contenant de l'aliskirène

Double inhibition du système rénine-angiotensine : Des données indiquent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (comme QUINAPRIL) ou d'un agoniste des récepteurs de l'angiotensine avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). L'emploi de QUINAPRIL en

association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est donc contre-indiqué chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris ACCUPRIL, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les agonistes des récepteurs de l'angiotensine et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Œdème angioneurotique de la tête et du cou

Des cas d'œdème angioneurotique de la tête et du cou ont été signalés chez des sujets traités par du chlorhydrate de quinapril. L'œdème angioneurotique avec atteinte laryngée peut être mortel. Lorsqu'un stridor laryngé ou un œdème angioneurotique de la face, de la langue ou de la glotte apparaissent, il faut cesser immédiatement l'administration de QUINAPRIL, donner au patient les soins médicaux pertinents, conformément à la pratique médicale, et observer attentivement l'évolution de son état jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'œdème se limite à la face et aux lèvres, il se résorbe, en général, spontanément sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent atténuer les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies aériennes, on doit administrer sans délai des soins pertinents, notamment une injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline diluée au 1/1000^e, sans exclure d'autres mesures (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'incidence d'œdème angioneurotique au cours du traitement par un inhibiteur de l'ECA s'est avérée plus élevée chez les sujets de race noire que chez ceux d'autres races.

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR, comme le temsirolimus, ou un inhibiteur de la DPP-IV (dipeptidylpeptidase IV), comme la sitagliptine, peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique. La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur de la DPP-IV, ou vice versa.

Les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique non imputable au traitement par inhibiteur de l'ECA risquent plus d'avoir un œdème angioneurotique lorsqu'ils sont traités par inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Œdème angioneurotique intestinal

Des cas d'œdème angioneurotique intestinal ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA. Ces patients se sont présentés avec des douleurs abdominales (avec ou sans diarrhée ou vomissements); certains n'avaient aucun antécédent d'œdème angioneurotique de la face, et leurs taux de C₁ estérase étaient normaux. L'œdème angioneurotique a été diagnostiqué à l'aide d'examen, entre autres par tomographie par ordinateur ou échographie abdominale, ou lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par l'inhibiteur

de l'ECA. L'œdème angioneurotique intestinal devrait faire partie du diagnostic différentiel chez les patients sous inhibiteur de l'ECA ayant des douleurs abdominales.

Hypotension

Une hypotension symptomatique est présente parfois après l'administration du chlorhydrate de quinapril, habituellement après la première ou la deuxième prise ou lorsqu'on augmente la dose. Cette réaction est plus susceptible de se produire en présence d'hypovolémie provoquée par un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Dans les cas de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle risque de provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES). À cause du risque de chute de tension chez ces patients, il faut commencer le traitement par QUINAPRIL avec étroite surveillance médicale (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION); il faut aussi suivre ces patients de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de QUINAPRIL. En présence d'insuffisance cardiaque congestive grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on observe parfois une réaction hypotensive excessive, pouvant s'accompagner d'oligurie et/ou d'hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, d'insuffisance rénale aiguë et/ou de mort.

Lorsqu'une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir par perfusion une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration d'autres doses, généralement sans difficulté, une fois que la tension artérielle a augmenté grâce à l'expansion volumique. On doit toutefois considérer la possibilité d'administrer de plus faibles doses de QUINAPRIL, de diminuer le traitement diurétique concomitant ou de prendre ces deux mesures à la fois.

Neutropénie-agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont déjà causé une agranulocytose et une aplasie médullaire. Une agranulocytose a été observée pendant le traitement par chlorhydrate de quinapril chez un patient ayant déjà présenté une neutropénie au cours d'un traitement antérieur par le captopril. Aussi, la surveillance périodique de la leucocytose est-elle à envisager, en particulier en présence de collagénose vasculaire et/ou de maladie rénale.

Emploi pendant la grossesse

Le quinapril est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES). Administrés aux femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer morbidité et mortalité fœtales et néonatales. Il y a eu plusieurs douzaines de cas signalés dans des articles parus à travers le monde. Lorsqu'une grossesse est décelée, il faut cesser dès que possible l'administration du quinapril.

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associé à des affections fœtales et néonatales, notamment à des cas d'hypotension artérielle,

d'hypoplasie crânienne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et de mort. On a aussi signalé des cas d'oligoamnios probablement causé par la diminution de la fonction rénale du fœtus; dans ces circonstances, l'oligoamnios s'accompagnait parfois de contractures des membres du fœtus, de difformités craniofaciales et d'hypoplasie pulmonaire.

On a aussi signalé des naissances prématurées, des cas de persistance du canal artériel, d'autres malformations cardiaques structurelles ainsi que des anomalies neurologiques après une exposition à des inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si une oligurie se produit, on doit accorder une attention particulière au maintien de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Le recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut être nécessaire pour faire rétrocéder l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale; cependant, l'expérience restreinte qu'on possède de telles interventions n'a pas fait ressortir de bienfait clinique significatif.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

En présence d'un oligoamnios, il peut être justifié de procéder à un examen de réactivité fœtale et/ou à un profil biophysique, selon le nombre de semaines de grossesse. Si la santé du fœtus reste préoccupante, on doit envisager de soumettre la patiente à une épreuve à l'ocytocine (EO). Médecins et patientes doivent cependant être conscients du fait que l'oligoamnios peut ne se manifester qu'après une atteinte irréversible du fœtus.

Données chez les animaux : Aucun effet fœtotoxique ou tératogène n'a été observé chez le rat à des doses atteignant 300 mg/kg par jour (180 fois la dose maximale recommandée en médecine humaine), malgré la maternotoxicité observée à la dose de 150 mg/kg par jour. On a constaté une diminution du poids des petits nés de mères traitées à des doses de 25 mg/kg par jour ou plus, en période tardive de gestation et pendant la lactation. Le chlorhydrate de quinapril s'est révélé non tératogène chez la lapine; une maternotoxicité et une embryotoxicité ont cependant été observées chez quelques lapines traitées à la dose de 1 mg/kg par jour.

Aucun effet défavorable sur la fécondité ou sur la reproduction n'a été mis en évidence chez le rat à des doses atteignant 100 mg/kg par jour (60 fois la dose maximale recommandée en médecine humaine).

Femmes qui allaitent

Des traces d'inhibiteurs de l'ECA ont été trouvées dans le lait maternel. L'emploi de QUINAPRIL est donc contre-indiqué pendant l'allaitement.

PRÉCAUTIONS

Renal Impairment

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris QUINAPRIL, ou d'un agoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). (Voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments contenant de l'aliskirène.)

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les sujets susceptibles ont présenté des changements de leur fonction rénale. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, dont ceux ayant une sténose des deux artères rénales, une sténose unilatérale avec rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents risquant d'inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Chez les patients susceptibles, l'emploi concomitant d'un diurétique peut accroître davantage le risque. (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.)

L'emploi de QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril) doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale. (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.)

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dont la dialyse est effectuée à travers des membranes à débit rapide (ex. polyacrylonitrile [PAN]) et suivant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse devrait être arrêtée immédiatement si des symptômes tels que des nausées, des crampes abdominales, des sensations de brûlure, un œdème angioneurotique, un essoufflement et une hypotension grave sont présents. Les antihistaminiques ne soulagent pas ces symptômes. Chez ces patients, il faudrait considérer l'utilisation d'une autre sorte de membrane pour la dialyse ou d'une autre catégorie d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL

De rares cas de réactions anaphylactoïdes mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité au dextran-sulfate. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement l'utilisation de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation au venin des hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été

évitées lorsque l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA a été provisoirement interrompue pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues avec la reprise malencontreuse du traitement par inhibiteur de l'ECA.

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

On a observé une élévation de la kaliémie (> 5,7 mEq/L) chez environ 2 % des patients traités par chlorhydrate de quinapril. Il s'agissait, dans la plupart des cas, d'une anomalie isolée et les valeurs sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie a nécessité l'arrêt du traitement chez moins de 0,1 % des sujets hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'emploi concomitant de médicaments pour le traitement d'une hypokaliémie (voir PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES).

Hypoglycémie et diabète

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la résistance à l'insuline et provoquer une hypoglycémie chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale; une surveillance étroite des patients diabétiques peut se révéler nécessaire.

Sténose valvulaire

Le risque particulier d'insuffisance coronarienne que pourraient courir les patients ayant une sténose de l'aorte et traités par des vasodilatateurs soulève des craintes au point de vue théorique, du fait que chez eux la postcharge ne diminue pas autant.

Chirurgie et anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, QUINAPRIL bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Personnes souffrant d'insuffisance hépatique

Une hépatite (cytolytique et/ou cholestatique) et des élévations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées pendant le traitement par inhibiteurs de l'ECA, chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont disparu après l'arrêt de l'administration du médicament.

Des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été signalés avec le traitement par chlorhydrate de quinapril (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Lorsqu'un patient traité par QUINAPRIL présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute autre exploration jugée nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par QUINAPRIL est à envisager.

Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi de QUINAPRIL dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du quinapril en association avec un diurétique à un patient atteint d'un dysfonctionnement hépatique ou d'une hépatopathie évolutive, puisque des modifications, même légères, de l'équilibre hydroélectrolytique peuvent provoquer un coma hépatique. La biotransformation du quinapril en quinaprilate dépend habituellement de l'estérase hépatique. La concentration plasmatique de quinaprilate diminue en présence de cirrhose alcoolique, en raison d'une diminution de la désestérification du quinapril.

Toux

Des cas de toux ont été signalés lors de la prise d'inhibiteurs de l'ECA, y compris de quinapril. Il s'agit d'une toux caractéristique, sèche et persistante, qui ne cède habituellement qu'après un arrêt du traitement ou une diminution de la dose de chlorhydrate de quinapril. Il faut prendre en considération la toux causée par les inhibiteurs de l'ECA dans le diagnostic différentiel de ce trouble.

Enfants

L'efficacité et l'innocuité du chlorhydrate de quinapril n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi du médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées

Sur l'ensemble des patients qui ont participé aux études sur le chlorhydrate de quinapril, 21 % étaient âgés de 65 ans ou plus. (Il n'y avait pas de différence entre les patients de plus de 65 ans et ceux de plus de 75 ans.) On n'a pas signalé de différence sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes, et les autres données ne mettent pas en lumière de différence entre la réponse des patients plus jeunes et celle des plus âgés sur le plan clinique. On ne peut toutefois pas exclure la possibilité d'une sensibilité accrue chez les sujets plus âgés.

On sait que ce médicament est éliminé par voie rénale, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une telle altération, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il sera peut-être utile de surveiller la fonction rénale. (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.)

Chez les patients plus âgés, on a observé une augmentation de l'aire sous la courbe concentration-temps et des pics sériques de quinaprilate, par rapport aux valeurs observées chez les sujets plus jeunes; cette augmentation semblait liée à une insuffisance rénale plutôt qu'à l'âge

du sujet.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines

La capacité d'effectuer certaines activités, telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule, peut être réduite, particulièrement au début du traitement par le quinapril.

Interactions médicamenteuses

Traitement diurétique concomitant : Les patients qui prennent en même temps un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, surtout lorsque le traitement diurétique vient de commencer, peuvent parfois connaître une chute excessive de leur tension artérielle après la mise en route du traitement. On peut réduire le risque de réaction hypotensive après la première dose de chlorhydrate de quinapril en interrompant le traitement diurétique ou en augmentant l'apport de sel (sauf chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque) avant de commencer le traitement par chlorhydrate de quinapril. S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale du chlorhydrate de quinapril doit être diminuée en conséquence et le patient gardé en étroite observation pendant quelques heures après la première dose et jusqu'à ce que sa pression artérielle soit stabilisée (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Agents augmentant la kaliémie : Étant donné du chlorhydrate de quinapril diminue la sécrétion d'aldostérone, une augmentation du taux plasmatique de potassium peut survenir. Les diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou des suppléments potassiques ne doivent être administrés que dans les cas d'hypokaliémie confirmée et avec prudence, en vérifiant souvent la kaliémie, car ces agents peuvent provoquer une augmentation importante du taux sanguin de potassium. Les succédanés du sel à base de potassium sont aussi à employer avec prudence.

Médicaments contenant de l'aliskirène : L'emploi QUINAPRIL en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) et déconseillé chez les autres patients (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

Agents activant la sécrétion de rénine : Les antihypertenseurs qui provoquent la sécrétion de rénine (tels que les diurétiques) augmentent l'effet antihypertensif du chlorhydrate de quinapril.

Agents modifiant l'activité sympathique : On peut utiliser avec prudence des agents qui ont un effet sur l'activité des nerfs sympathiques (tels que les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénergiques). Les bêtabloquants produisent un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui du chlorhydrate de quinapril.

Tétracycline : L'emploi concomitant de tétracycline et du chlorhydrate de quinapril a diminué (de 28 à 37 %) l'absorption de la tétracycline chez les volontaires en bonne santé, à cause du carbonate de magnésium présent dans l'excipient de la préparation. Cette interaction est à

prendre en considération avec l'emploi concomitant du chlorhydrate de quinapril et de tétracycline ou d'autres médicaments ayant des interactions avec le magnésium.

Lithium : Comme tous les autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, le chlorhydrate de quinapril peut diminuer l'élimination du lithium. Si l'on doit prescrire des sels de lithium en même temps que le chlorhydrate de quinapril, la lithémie doit être soigneusement contrôlée.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) : Chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients ayant une atteinte rénale, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, et d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril, peut entraîner une dégradation de la fonction rénale, voire une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles. Il faut surveiller la fonction rénale périodiquement chez les patients recevant du quinapril et un AINS. Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril.

Agents qui inhibent la mTOR ou la DPP-IV : Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR (p. ex., temsirolimus, évérolimus ou sirolimus) ou un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex., sitagliptine) peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique. La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur de la DPP-IV, ou vice versa.

Autres agents : Les études de pharmacocinétique à dose unique n'ont mis en évidence aucune modification importante des paramètres pharmacocinétiques pendant l'administration concomitante du chlorhydrate de quinapril avec le propranolol, l'hydrochlorothiazide, la digoxine ou la cimétidine. L'administration concomitante du chlorhydrate de quinapril et de warfarine n'a pas provoqué de changement du temps de Quick.

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension artérielle

La monothérapie par chlorhydrate de quinapril a fait l'objet d'une étude d'innocuité chez 2 005 sujets hypertendus ayant participé à des essais cliniques contre placebo. Ce nombre comprenait 313 personnes âgées. Les effets indésirables n'ont pas été plus fréquents chez les personnes âgées que chez les autres sujets traités aux mêmes posologies quotidiennes. Le chlorhydrate de quinapril a aussi fait l'objet d'études d'innocuité à long terme chez plus de 1 100 patients traités pendant un an ou plus. Les effets indésirables ont été bénins et passagers.

L'effet indésirable le plus grave a été l'œdème angioneurotique (0,1 %). On a aussi signalé un cas d'insuffisance rénale, un cas d'agranulocytose et deux cas d'hyperazotémie légère chez des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. Des infarctus du myocarde et des

accidents vasculaires cérébraux sont survenus. Ils étaient peut-être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables s'étant produits le plus fréquemment sont les suivants : céphalées (8,1 %), étourdissements (4,1 %), toux (3,2 %), fatigue (3,2 %), rhinite (3,2 %), nausées et/ou vomissements (2,3 %) et douleurs abdominales (2,0 %).

Les effets indésirables ont nécessité l'arrêt du traitement chez 4,7 % des sujets traités par chlorhydrate de quinapril dans ces essais contre placebo.

Insuffisance cardiaque congestive (ICC)

Sur les 1 108 sujets souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, 605 (55 %) ont eu au moins un effet indésirable. Cinq cent vingt-cinq d'entre eux ont participé à une étude d'innocuité dans les essais cliniques contrôlés. Les fréquences des effets indésirables ont été semblables chez les deux sexes ainsi que chez les sujets âgés (≥ 65 ans) et les plus jeunes (< 65 ans).

Les effets ou manifestations indésirables non mortels les plus graves ont été les suivants : œdème angioneurotique (0,1 %), douleur thoracique d'origine inconnue (0,8 %), angine de poitrine (0,4 %), hypotension artérielle (0,1 %) et dysfonction rénale (voir PRÉCAUTIONS). Des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été observés (voir MISES EN GARDE). De rares cas de pneumonie éosinophile ont été signalés. De rares cas d'hépatite ou d'insuffisance hépatique ont été signalés avec les autres inhibiteurs de l'ECA.

Dans les essais cliniques contrôlés, les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : étourdissements (11,2 %), toux (7,6 %), douleur thoracique (6,5 %), dyspnée (5,5 %), fatigue (5,1 %) et nausées/vomissements (5,0 %).

Quarante et un (41) sujets (8,0 %) des essais cliniques contrôlés ont dû cesser le traitement à cause d'effets indésirables. L'hypotension (0,8 %) et la toux (0,8 %) ont constitué les principaux motifs d'abandon.

Le tableau ci-après présente les effets indésirables observés pendant l'étude d'innocuité, chez 0,5% de tous les sujets, les 2005 sujets hypertendus traités par du chlorhydrate de quinapril en monothérapie et les 525 sujets insuffisants cardiaques traités par du chlorhydrate de quinapril en traitement adjuvant.

**CHLORHYDRATE DE QUINAPRIL : Effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés
chez $\geq 0,5$ % de tous les sujets, hypertendus ou insuffisants cardiaques
(indépendamment de la relation causale)
(Page 1 de 2)**

| | Hypertension¹ % Patients (N=2005) | Insuffisance cardiaque congestive² % Patients (N=525) |
|--|---|---|
| CORPS ENTIER | | |
| Douleurs thoraciques | 1,2 | 6,5 |
| Fatigue | 3,2 | 5,1 |
| Céphalées | 8,1 | 3,2 |
| Mal de dos | 1,3 | 1,7 |
| Asthénie | 1,0 | 1,7 |
| Oedème périphérique | 0,9 | 1,5 |
| Oedème généralisé | 0,7 | 0,2 |
| APPAREIL CARDIOVASCULAIRE | | |
| Hypotension | 1,0 | 3,4 |
| Angine de poitrine | 0,2 | 2,3 |
| Palpitations | 0,4 | 1,3 |
| Tachycardie | 0,2 | 1,1 |
| Infarctus du myocarde | | 0,6 |
| Arythmie | 0,1 | 0,6 |
| APPAREIL DIGESTIF | | |
| Nausées et/ou vomissements | 2,3 | 5,0 |
| Douleurs abdominales | 2,0 | 2,5 |
| Diarrhée | 1,9 | 3,4 |
| Dyspepsie | 1,9 | 1,5 |
| Sécheresse de la bouche ou de la gorge | 0,4 | 0,8 |
| APPAREIL LOCOMOTEUR | | |
| Myalgies | 1,7 | 2,9 |
| 1 | Chlorhydrate de quinapril en monothérapie | |
| 2 | Chlorhydrate de quinapril comme adjuvant à des diurétiques et/ou à des digitaliques | |

**CHLORHYDRATE DE QUINAPRIL : Effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés
chez $\geq 0,5$ % de tous les sujets, hypertendus ou insuffisants cardiaques
(indépendamment de la relation causale)
(Page 2 de 2)**

| | Hypertension¹ % Patients (N=2005) | Insuffisance cardiaque congestive² % Patients (N=525) |
|---------------------------------|---|---|
| SYSTÈME NERVEUX | | |
| Étourdissements | 4,1 | 11,2 |
| Insomnie | 1,3 | 1,1 |
| Paresthésie | 1,0 | 1,3 |
| Nervosité | 1,0 | 0,2 |
| Somnolence | 0,9 | 0,6 |
| Syncope | 0,3 | 0,6 |
| Vertiges | 0,4 | 0,8 |
| Dépression | 0,6 | 1,0 |
| APPAREIL RESPIRATOIRE | | |
| Toux | 3,2 | 7,6 |
| Dyspnée | 0,9 | 5,5 |
| Hémoptysie | - | 0,6 |
| Rhinite | 3,2 | 2,5 |
| PEAU ET ANNEXES | | |
| Éruptions | 0,6 | 1,9 |
| Transpiration profuse | 0,8 | 1,1 |
| Prurit | 0,6 | 0,4 |
| APPAREIL GÉNITO-URINAIRE | | |
| Impuissance | 0,5 | 0,2 |
| SENS | | |
| Amblyopie | 0,3 | 1,3 |
| Altération du goût | 0,1 | 0,8 |
| Vue anormale | 0,1 | 0,6 |
| Perte du goût | 0,2 | 0,6 |

1 Chlorhydrate de quinapril en monothérapie

2 Chlorhydrate de quinapril comme adjuvant à des diurétiques et/ou à des digitaliques

Les effets indésirables observés chez moins de 0,5 % de tous les sujets, hypertendus ou insuffisants cardiaques, sont les suivants :

| | |
|-----------------------------|---|
| Corps entier : | allergie, œdème de la face, frissons, prise de poids, déshydratation; |
| Appareil cardiovasculaire : | vasodilatation, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, tachycardie ventriculaire, flutter auriculaire; |
| Appareil digestif : | constipation, œdème de la langue, hémorragie gastro-intestinale, anorexie, selles sanguinolentes; |
| Hématologie : | anémie, y compris l'anémie hémolytique, agranulocytose; |

| | |
|---|---|
| Système nerveux : | confusion, amnésie, anxiété, arthralgie; |
| Appareil locomoteur : | arthrite; |
| Appareil respiratoire : | asthme, enrrouement; |
| Peau et annexes : | dermatite, urticaire, eczéma, syndrome de Stevens-Johnson; |
| Appareil génito-urinaire : | dysurie, polyurie, dysfonction rénale; |
| Sens classiques : | acouphène; |
| Anomalies dans les résultats d'examens de laboratoire : | hématurie, diminution de la leucocytose, augmentation du taux d'azote uréique dans le sang, hyperglycémie, hyperazotémie. |

Les manifestations cliniques indésirables qui sont probablement, possiblement ou sûrement liées au traitement, ou dont la relation reste incertaine, signalées chez 0,5 % à 1,0 % au plus des patients traités par le quinapril (avec ou sans diurétique en concomitance), au cours d'essais cliniques comparatifs ou non, et les manifestations moins fréquentes observées au cours d'essais cliniques ou après la commercialisation du produit (indiquées par un astérisque [*]) sont les suivantes :

| | |
|-------------------------------------|---|
| Corps entier : | réaction anaphylactoïde*, réaction de photosensibilité*; |
| Appareil cardiovasculaire : | hypotension orthostatique*, syncope*, vasodilatation; |
| Appareil digestif : | flatulence, pancréatite*; |
| Hématologie : | thrombopénie; |
| Téguments : | alopécie*, dermatite exfoliative*, pemphigus*; |
| Appareil génito-urinaire : | infection des voies urinaires; |
| Maladies congénitales et génétiques | voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE, Emploi pendant la grossesse) |
| Autres : | arthralgie, œdème (périphérique et généralisé), anémie hémolytique*. |

Résultats cliniques des examens de laboratoire

Hématologie : (voir MISES EN GARDE)

Hyperkaliémie : (voir PRÉCAUTIONS)

Créatinine et azote uréique : On a constaté des augmentations (> 1,25 fois la limite supérieure de la normale) des taux de créatinine et d'azote uréique dans le sang dans 2 % des cas pour chacune de ces substances, chez les sujets traités par chlorhydrate de quinapril en monothérapie. Ces augmentations sont plus susceptibles d'être présentes dans les cas traités par chlorhydrate de quinapril et un diurétique que chez ceux traités seulement par chlorhydrate de quinapril (voir PRÉCAUTIONS). Elles ont souvent rétrocedé avec la poursuite du traitement. Dans les essais cliniques contrôlés portant sur l'insuffisance cardiaque, on a observé des élévations des taux sanguins d'azote uréique et de la créatinine dans 11 % et 8 %, respectivement, des cas traités par chlorhydrate de quinapril. La plupart de ces patients prenaient aussi des diurétiques avec ou sans digitaliques.

Foie : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées (voir PRÉCAUTIONS).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage du chlorhydrate de quinapril chez les humains. Les manifestations cliniques les plus probables consisteraient en des symptômes imputables à l'hypotension artérielle grave, qu'on doit normalement traiter par expansion volumique à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % administrée par voie intraveineuse. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie de QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril) doit être adaptée à chaque cas.

Hypertension artérielle

Au moment de la mise en route du traitement, il faut tenir compte du traitement antihypertensif récent, du degré d'hypertension artérielle et de la restriction de sel. Les autres antihypertenseurs employés avec QUINAPRIL peuvent aussi nécessiter une adaptation posologique.

Monothérapie

La dose initiale de QUINAPRIL recommandée chez les patients ne prenant pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. On peut envisager le recours à une dose initiale de 20 mg une fois par jour chez les patients qui ne sont ni âgés, ne présentant aucune atteinte rénale ni insuffisance cardiaque concomitante, et qui ne présentent pas de déplétion du volume des liquides (voir MISES EN GARDE : Hypotension). La posologie doit ensuite être adaptée selon l'effet du traitement sur la pression artérielle, généralement à intervalles de deux à quatre semaines. Il ne faut pas dépasser 40 mg par jour.

Chez certains patients traités une fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut en juger en mesurant la tension artérielle tout de suite avant la prise du médicament, ce qui permet de déterminer si la stabilisation de la pression artérielle est bien maintenue pendant 24 heures. Dans la négative, on doit envisager soit deux prises par jour pour une même dose totale par 24 heures, soit une augmentation de la dose. Lorsqu'on n'obtient pas une maîtrise suffisante de la pression artérielle à l'aide de QUINAPRIL seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'adjonction du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose de QUINAPRIL.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après la dose initiale de QUINAPRIL. Elle est plus susceptible d'être présente chez les

patients prenant déjà un diurétique. Il est conseillé d'interrompre, si c'est possible, l'administration du diurétique pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par QUINAPRIL, en vue de diminuer le risque de réaction hypotensive (voir MISES EN GARDE). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 5 mg de QUINAPRIL avec étroite surveillance médicale pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la pression artérielle. On adaptera ensuite graduellement la posologie de QUINAPRIL (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Adaptation posologique chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale : Consulter les rubriques PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES pour l'utilisation chez les patients en hémodialyse.

Réduire la dose initiale conformément aux directives ci-dessous :

| Clairance de la créatinine (mL/min) | Dose initiale maximale recommandée (mg) |
|--|---|
| >60 | 10 |
| 30-60 | 5 |
| 10-30 | 2.5 |
| <10 | Données insuffisantes pour recommander une dose |

On augmentera ensuite graduellement la posologie (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Posologie pour les personnes âgées (plus de 65 ans) : La dose initiale de QUINAPRIL recommandée chez les personnes âgées est de 10 mg une fois par jour (en fonction de l'état de la fonction rénale); on doit ensuite augmenter graduellement la dose (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Insuffisance cardiaque congestive

QUINAPRIL est indiqué comme traitement adjuvant aux diurétiques et/ou aux glucosides cardiaques. La mise en route du traitement doit se faire avec étroite surveillance médicale. Il faut surveiller la pression artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par QUINAPRIL, car il y a eu des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Lors de la mise en route du traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion hydrosodée grave. Pour réduire le risque de réaction hypotensive, il est conseillé de diminuer, si c'est possible, la dose de diurétique avant de commencer le traitement par QUINAPRIL. La kaliémie est aussi à surveiller (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour, à administrer avec étroite surveillance médicale pour déterminer l'effet initial sur la pression artérielle. Après cette dose initiale, il faut garder le patient en observation pendant au moins deux heures ou jusqu'à ce que sa pression artérielle ait été stabilisée pendant au moins une heure supplémentaire (voir MISES

EN GARDE, Hypotension). Cette dose peut améliorer les symptômes d'insuffisance cardiaque, mais il faut généralement de plus fortes doses pour augmenter la durée d'endurance à l'effort. Par conséquent, lorsque la dose initiale de QUINAPRIL est bien tolérée ou que l'hypotension symptomatique est bien maîtrisée après le début du traitement, on doit augmenter la posologie graduellement à 10 mg une fois par jour. On peut ensuite augmenter la posologie à 20 mg une fois par jour, puis à 40 mg divisés en deux prises égales, en fonction du résultat thérapeutique. La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

L'adaptation posologique peut se faire à intervalles hebdomadaires, selon les besoins indiqués par la persistance de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale ou hyponatrémie : Selon les données pharmacocinétiques, l'élimination de QUINAPRIL dépend de la fonction rénale. La dose initiale de QUINAPRIL recommandée est de 5 mg chez les patients dont la clairance de créatinine se situe entre 30 et 60 mL/min et de 2,5 mg chez ceux dont la clairance de créatinine est entre 10 et 30 mL/min. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de QUINAPRIL chez les patients dont la clairance de créatinine est inférieure à 10 mL/min. Lorsque le patient tolère bien la première dose, on peut administrer QUINAPRIL deux fois par jour à partir du jour suivant. En l'absence d'hypotension excessive ou d'une détérioration importante de la fonction rénale, on peut ensuite augmenter la dose à intervalles hebdomadaires, selon la réponse clinique et hémodynamique du patient (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

Substance pharmaceutique

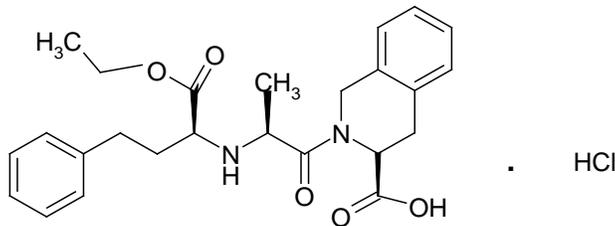
Nom propre : chlorhydrate de quinapril

Nom chimique : monochlorhydrate de l'acide (3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(1*S*)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino}propanoyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

Formule moléculaire : C₂₅H₃₀N₂O₅.HCL

Masse moléculaire : 474,98 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de quinapril est une poudre amorphe, blanche à blanc cassé, facilement soluble dans les solvants aqueux. Le pH d'une solution à 1 % dans de l'eau distillée est de 2,5.

| Solubilité: | <u>Solvent</u> | <u>% w/v solubility at RT</u> |
|--------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| | Water | >10 |
| | 0.1N HCl | >10 |
| | Methanol | >5 |
| | 95% Ethanol | >5 |
| | Acetone | >5 |
| | Chloroform | >5 |
| | PEG 400 | >10 |
| | Propylene Glycol | >10 |

Constantes de dissociation: pK_{a1} = 2.8
pK_{a2} = 5.4

| Coefficients de partage: | <u>Moyen</u> | <u>Log-P</u> |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| | 0.1N HCl | 0.86 |
| | 0.05M phosphate buffer, pH 2.5 | 0.68 |
| | 0.05M phosphate buffer, pH 4.0 | 1.35 |
| | 0.05M phosphate buffer, pH 7.4 | 0.33 |

Point de fusion: Melts with decomposition, 108-115°C

Composition

Les comprimés de QUINAPRIL sont dosés à 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé contient aussi les substances suivantes : carbonate de magnésium, crospovidone, dioxyde de titane, gélatine, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, polyalcool de vinyle et stéarate de magnésium.

Stabilité et conservation : recommandations

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30°C. Craint l'humidité. À remettre dans des récipients bien fermés.

FORMES POSOLOGIQUES

Les comprimés de QUINAPRIL (chlorhydrate de quinapril) se présentent comme suit :

- 5 mg:** chaque comprimé pelliculé, brun, de forme elliptique, rainuré, portant l'inscription «QP » et « 5 » de chaque côté de la rainure sur un côté du comprimé et l'inscription « P » de l'autre côté, contient 5 mg de quinapril. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.
- 10 mg:** chaque comprimé pelliculé, brun, de forme triangulaire, rainuré, portant l'inscription «QP » d'un côté et « 10 » de l'autre, contient 10 mg de quinapril. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.
- 20 mg:** chaque comprimé pelliculé, brun, rond, rainuré, portant l'inscription «QP » d'un côté et « 20 » de l'autre, contient 20 mg de quinapril. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.
- 40 mg:** chaque comprimé pelliculé, brun, de forme elliptique, rainuré, portant l'inscription «QP » d'un côté et « 40 » de l'autre, contient 40 mg de quinapril. Disponible en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Mode d'action

Études in vitro : Le quinapril s'est révélé être un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) à la fois dans le plasma et dans les tissus. Dans les analyses utilisant du plasma humain comme source d'ECA, la forme diacide du quinapril (quinaprilate) a fait preuve d'un plus grand pouvoir d'inhibition de l'activité de l'ECA que le quinapril ($6,4 \times 10^{-10}$ M et $8,4 \times 10^{-8}$ M, respectivement). Dans les fragments d'aorte prélevés chez le lapin et le rat, le quinapril (10^{-7} M, 10^{-5} M) a en particulier inhibé les réactions contractiles provoquées par l'angiotensine I (contraction de 50 % à une concentration d'angiotensine I d'environ 10^{-7} M et 10^{-6} M, respectivement), mais il n'a eu aucun effet sur les contractions provoquées par l'angiotensine II et le chlorure de potassium.

Études in vivo : Après l'administration par voie orale d'une dose de quinapril, de captopril ou d'énalapril (de 0,1 à 3 mg/kg) à des rats conscients normotendus, on a évalué in vivo l'inhibition de l'ECA dans le plasma selon la diminution de la réaction vasopressive à l'administration intraveineuse d'angiotensine I, d'angiotensine II, de noradrénaline et de bradykinine. Le quinapril a provoqué une diminution de la réaction vasopressive qui était fonction de la dose (44 % à la dose de 0,1 mg/kg, 81 % à celle de 0,3 mg/kg) après l'administration d'angiotensine I (0,32 µg/kg par voie i.v.) et il a accentué la réaction à la bradykinine (154 % après une dose de 0,3 mg/kg de quinapril), mais il n'a pas eu d'effet sur les réactions à l'angiotensine II et à la noradrénaline. Le quinapril a eu une activité équivalente à celles du captopril et de l'énalapril, mais avec une action de plus longue durée que le captopril. Chez le chien conscient, l'administration orale de quinapril (de 0,1 à 3 mg/kg) s'est traduite par une inhibition de l'ECA plasmatique comparable à celles causées par l'énalapril et le captopril.

Chez des sujets humains, le quinapril à doses orales uniques de 10 à 20 mg par jour a produit une inhibition de 95 à 100 % de l'activité de l'ECA plasmatique une demi-heure après l'administration de la dose, avec une inhibition de plus de 80 % persistant 24 heures après l'administration de la dose. L'administration de doses multiples de quinapril à des sujets humains pendant 12 semaines (de 20 à 80 mg/jour) a confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et a révélé que le médicament provoque des diminutions correspondantes de l'angiotensine II, avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique. L'administration en une seule prise ou en deux prises par jour n'a pas modifié les résultats.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau 1 ci-dessous résume la toxicité aiguë du quinapril après son administration par voie orale et par voie intraveineuse.

Tableau 1 : Toxicité aiguë du quinapril

| Espèce | Sexe | Voie d'administration | Dose létale médiane (mg/kg) |
|--------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| Souris | Mâle | voie orale | 1 492-2 150 |
| | Femelle | voie orale | 1 440-2 005 |
| | Mâle | i.v. | 504 |
| | Femelle | i.v. | 523 |
| Rat | Mâle | voie orale | 4 280 |
| | Femelle | voie orale | 3 541 |
| | Mâle | i.v. | 158-300 |
| | Femelle | i.v. | 108-273 |
| Chien | Mâle et femelle | voie orale | > 400 |

Le quinapril a fait la preuve d'une toxicité aiguë de faible importance. Les signes cliniques de toxicité chez la souris comme chez le rat ont été une dépression ou une hypoactivité, une prostration et de l'ataxie. La mortalité a atteint son maximum en 24 heures dans les études d'administration par voie orale et en 15 minutes dans les études d'administration par voie intraveineuse. Les doses orales ne provoquant pas de symptômes se sont situées à 500 mg/kg chez la souris et à 1 000 mg/kg chez le rat.

Dans l'étude chez le chien, on a administré aux animaux des doses orales croissantes de 50 à 400 mg/kg pendant 13 jours consécutifs. Des vomissements ont été observés à partir des doses de 150 mg/kg. Les pressions artérielles ont diminué à mesure que la dose augmentait. À la dose de 400 mg/kg, la femelle a présenté une augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique dans le sang, une diminution des taux sanguins de sodium et de chlorure et des cylindres granuleux dans les urines. On a constaté des érosions et des ulcères gastriques chez les deux animaux ainsi qu'une dilatation tubulaire chez la femelle.

Les tableaux 2 à 6 présentent, dans cet ordre, les résultats des études de toxicité subaiguë et chronique et des études de reproduction, de génétique et de carcinogenèse ayant porté sur le quinapril. Le tableau 7 récapitule les résultats des études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate, principal métabolite actif du quinapril.

Tableau 2 : Études de toxicité subaiguë ayant porté sur le quinapril

| Espèce | Durée (semaines) | Nombre d'animaux par sexe et par groupe | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Résultats |
|--------|------------------|---|-------|--------------------------------------|--|
| Souris | 2 | 10 | orale | TV ¹ , 125, 250, 500, 750 | Une mort imputée au médicament à 750 mg/kg; diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral. DMT ² environ 500 mg/kg. |
| Souris | 13 | 10 | orale | TV, 50, 125, 250, 500 | Inhibition du gain pondéral, diminution du poids du cœur, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire (AJG). DMT entre 50 et 125 mg/kg. |
| Rat | 2 | 5 | orale | TV, 200, 400, 800, 1200 | Morts à 400, 800 et 1 200 mg/kg; salivation, diminution de la consommation alimentaire, inhibition du gain pondéral, lésions pulmonaires, rénales et gastriques. |
| Rat | 2 | 10 | orale | TNT ¹ , TV, 100, 400, 800 | Morts à 400 et 800 mg/kg; signes respiratoires, salivation, augmentation du taux d'azote uréique dans le sang (TAUS), diminution du nombre de globules rouges (GR), de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Hct); augmentation du poids du foie, diminution du poids du cœur; œdème pulmonaire et foyers d'érosions gastriques. DMT entre 400 et 800 mg/kg. |
| Rat | 13 | 12 | orale | TNT, TV, 50, 250, 500 | Morts à 250 et 500 mg/kg; salivation, légère augmentation du TAUS, de la CPK et de la LDH; diminution du nombre de GR, de l'Hb et de l'Hct; diminution du poids du cœur, lésions pulmonaires et gastriques à 250 mg/kg et plus; augmentation des granules de rénine dans les cellules JG. DMT entre 50 et 250 mg/kg. |
| Chien | 2 | 2 | orale | TV, 25, 125, 250 (125 mg 2 f/j) | Pas de mort; vomissements, foyers de légère érosion et d'inflammation de l'estomac à 125 mg/kg. DMT estimée à 250 mg/kg. |
| Chien | 13 | 3 | orale | TV, 25, 125, 250 (125 mg 2 f/j) | Vomissements sporadiques et anorexie; élévation réversible, légère à modérée, du TAUS et légère diminution du nombre de GR, de l'Hb et de l'Hct à 250 mg/kg; foyers d'érosion gastrique à 125 mg/kg et plus, augmentations des granules de rénine dans les cellules JG; hypertrophie et hyperplasie de l'AJG. DMT entré 25 et 125 mg/kg. |

¹TV = Témoins recevant le véhicule; TNT = Témoins non traités.

²DMT = Dose maximale tolérée; GR = globules rouges; Hb = hémoglobine; Hct = hématocrite; CPK = créatine phosphokinase; LDH = lactate déhydrogénase; AJG = appareil juxtaglomérulaire; TAUS = taux d'azote uréique dans le sang.

Tableau 3 : Études de toxicité chronique ayant porté sur le quinapril

| Espèce | Durée (semaines) | Nombre d'animaux par sexe et par groupe | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Résultats |
|---------------|-------------------------|--|-------------|---|---|
| Rat | 57 ¹ | 30 | PO | TNT ² , TV ² , 10, 50, 100, | Pas de mort imputée au médicament; salivation transitoire après la dose, inhibition du gain pondéral, augmentation du TAUS, diminution de la glycémie, augmentation du taux plasmatique de rénine, diminution du poids du cœur, hypertrophie et hyperplasie de l'AJG avec augmentation des granules; modifications dégénératives des reins. |
| Chien | 52 | 4 | PO | VC, 10, 50, 100 | Pas de mort; élévation de la rénine plasmatique et des enzymes hépatiques, foyers d'inflammation chronique évolutive dans le foie à 100 mg/kg; érosion gastrique à 50 mg/kg et hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG des reins. |

¹Traitement de 52 semaines plus 4 semaines sans traitement pour certains animaux.

²TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule; TAUS : taux d'azote uréique dans le sang; AJG : appareil juxtaglomérulaire

Tableau 4 : Études de reproduction ayant porté sur le quinapril

| Espèce | Nombre d'animaux par sexe et par groupe | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Durée du traitement | Résultats |
|------------------------------------|--|-------------|-------------------------------------|---|---|
| <u>Fécondité</u> | | | | | |
| Rat | 12 mâles 24 femelles | orale | TV ¹ , 10, 50,100 | <u>Mâles</u> - 60 jours avant la saillie <u>Femelles</u> - 14 jours avant la saillie jusqu'au sevrage des petits | Pas d'effets sur la fécondité, pas d'effets indésirables sur les paramètres des petits F1 et pas d'effets tératogènes |
| <u>Tératologie</u> | | | | | |
| Rat | 5 femelles | orale | 100, 200, 400,600, 800 | Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation | Pas de pouvoir tératogène. Morts maternelles à 600 et 800 mg/kg; diminution du poids des fœtus à 200 mg/kg et plus. |
| Rat | 20 femelles | orale | TNT ¹ , TV, 50, 150, 300 | Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation | Pas d'effets fœtotoxiques ni tératogènes. Toxicité maternelle réversible. |
| Lapin | 5-7 femelles | orale | 10, 15, 25, 50, 100, 200, 400 | Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation | Fœtotoxicité et maternotoxicité graves. |
| Lapin | 5 femelles | orale | TV, 1, 2, 4, 6, 8 | Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation | Avortements et morts maternelles à 4, 6 et 8 mg/kg; materno- et fœtotoxicité aux doses supérieures à 1 mg/kg. |
| Lapin | 14 femelles | orale | TV, 0,5, 1, 1,5 | Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation | Pas d'effets tératogènes. Perte pondérale chez les mères; fréquence accrue de perte après l'implantation des œufs (embryotoxicité) aux doses de 1 et 1,5 mg/kg. |
| <u>Étude périnatale/postnatale</u> | | | | | |
| Rat | 20 femelles | orale | TV, 25, 75, 150 | Du 15 ^e our de gestation au 20 ^e jour de lactation | Diminution du poids des petits de la naissance au 21 ^e jour après la naissance aux doses de 25, 75 et 150 mg/kg. |

¹TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule

Tableau 5 : Études de génétique ayant porté sur le quinapril

| Test | Doses | Résultats | |
|----------------------|--|--|---|
| <u>Mutagenicité</u> | | | |
| 1) In vitro | a) Cytotoxicité initiale sur une souche de <i>Salmonella</i> | Jusqu'à 10 000 µg par boîte de Pétri | Non cytotoxique. |
| 2) In vitro | a) Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i> b) Cytotoxicité initiale | 625 à 10 000 µg par par boîte de Pétri Jusqu'à 44 300 µg/mL | Négatif, avec ou sans activation métabolique. Cytotoxique à 1 400 µg/mL et plus. |
| | b) Essai de mutation ponctuelle dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>cricketulus</i>) | 175 à 1 400 µg/mL | Négatif, sans manifestation d'action directe ni d'activité promutagène. |
| <u>Cytogénétique</u> | | | |
| 1) In vitro | a) Cytotoxicité initiale | Jusqu'à 44 300 µg/mL | Cytotoxique aux concentrations supérieures à 700 µg/mL. |
| | b) Essai d'échange de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster (genre <i>cricketulus</i>) | 10,94 à 1 400 µg/mL | Pas d'augmentation de l'échange de chromatides sœurs à des doses de toxicité limitée allant jusqu'à 700 µg/mL, en présence d'activation métabolique ou jusqu'à 1 400 µg/mL en l'absence d'activation métabolique. |
| 2) In vitro | a) Cytotoxicité initiale | Jusqu'à 2 700 µg/mL | Cytotoxique à 1 200 µg/mL et plus. |
| | b) Essai d'aberration chromosomique structurale dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>cricketulus</i>) | 800 à 1 800 µg/mL | Augmentation légère, statistiquement significative, des aberrations chromosomiques structurales avec activation métabolique; considérée insignifiante sur le plan biologique |
| 3) In vivo | a) Essai sur le micronoyau chez la souris | 1 à 1 430 µg/kg | Non clastogène; pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux |

Tableau 6 : Études de carcinogénicité ayant porté sur le quinapril

| Espèce | Durée (semaines) | Nombre d'animaux par sexe et par groupe | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Résultats |
|---------------|-------------------------|--|-------------|--|--|
| Souris | 104 | 50 | orale | TV ¹ , TNT ¹ , 5, 35, 75 | Pas de signe de pouvoir tumorigène. Diminution du poids du cœur, néphrite et hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG. |
| Rat | 104 | 65 | orale | TNT, TV, 10, 50, 100 | Pas de signe de pouvoir tumorigène. Diminution du nombre de GR, hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG et altérations dégénératives des reins. |

¹TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule. AJG = appareil juxtaglomérulaire; GR = globules rouges.

Tableau 7 : Études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate

| Espèce | Durée (semaines) | Nombre d'animaux par sexe et par groupe | Voie | Doses (mg/kg/jour) | Résultats |
|---|--|---|------|-------------------------------------|---|
| A. Études de toxicité aiguë | | | | | |
| Souris | Dose unique | 10 | i.v | TV ¹ , 250, 500, 1 000 | Pas de mort; DMT supérieure à 1 000 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique. |
| Rat | Dose unique | 10 | i.v | TV, 50, 100, 200, 300, 400 | Pas de mort; DMT supérieure à 400 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique ou macroscopique. |
| Chien | Dose croissantes | 1 | i.v | croissante de 1 à 240 | Pas de mort; DMT supérieure à 240 mg/kg. Consommation alimentaire réduite, perte pondérale et légère augmentation du rapport myéloïde/érythroïde. |
| B. Études de toxicité subaiguë | | | | | |
| Rat | 2 | 5 | i.v | TV, 25, 50, 100, 200 | Pas de mort, de signes cliniques ni de modifications pathologiques défavorables. |
| Rat | 4 | 10 | i.v | TV, 20, 100, 200 | Pas de mort imputée au médicament, ni de signes cliniques; diminution du coeur |
| Chien | 1 | 1 | i.v | TV, 10, 50, 100 | Accélération sporadiques de la fréquence cardiaque. |
| Chien | 3 | 3 | i.v | TV, 10, 50, 100 | Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique ou macroscopique Hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG. |
| ¹ TV = Témoins recevant le véhicule; DMT : Dose maximale tolérée; AJG : appareil juxtaglomérulaire | | | | | |
| C. Études de toxicité aiguë | | | | | |
| | Test | | | Doses | Résultats |
| <u>Mutagenicité</u> In vitro | a) Cytotoxicité initiale chez Salmonelle | | | Jusqu'à 1 200 µg par boîte de Pétri | Non cytotoxique. |
| | b) Essai de mutagenèse chez Salmonelle | | | 75 à 1 200 µg par boîte de Pétri | Négatif, avec ou sans activation métabolique |

RÉFÉRENCES

1. Dominguez LL, *et al.* Quinapril Reduces Microalbuminuria in Essential Hypertensives and in Diabetic Hypertensive Subjects. *Am J Hypertens* 1995; 8(8):808-814.
2. Ferry J, Horvath A, Sedman A, *et al.* Influence of food on the pharmacokinetics of quinapril and its active diacid metabolite, CI-928. *J Clin Pharmacol* 1987;27:397-399.
3. Ferry J, Cetnarowski A, Sedman A, *et al.* Multiple-Dose Cimetidine Administration Does Not Influence the Single-Dose Pharmacokinetics of Quinapril and Its Active Metabolite (CI-928). *J Clin Pharmacol* 1988;28:48-51.
4. Fabris B, Chen B, Pupic V, *et al.* Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2):S6-S13.
5. Frank G. Overview of the clinical development of quinapril. *Clin Cardiol* 1990; 13(Suppl 7):13-18.
6. Frishman W. The safety and efficacy of quinapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clin Cardiol* 1990;13(Suppl 7):19-25.
7. Goldstein R. The treatment of moderate to severe hypertension with ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2):S29-S35.
8. Gupta R, Kjeldsen S, Krause L, *et al.* Hemodynamic effects of quinapril a novel angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:41-49.
9. Halstenson C, Opsahl J, Rachael K, *et al.* The pharmacokinetics of quinapril and its active metabolite, quinaprilat, in patients with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 1992;32:344-350.
10. Johnstone D, Abdulla A, Arnold J, *et al.* Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference: Diagnosis and management of heart failure. *Can J Cardiol* 1994;10:613-631.
11. Kaplan H, Taylor D, Olson S. Quinapril: Overview of preclinical data. *Clin Cardiol* 1990;13(Suppl 7):4-12.
12. Knapp L, Frank G, McLain R, *et al.* The safety and tolerability of quinapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2); S47-S55.
13. Kromer EP, Elsner D, Riegger G. Digoxin, converting-enzyme inhibition (Quinapril), and the combination in patients with congestive heart failure functional Class II and sinus rhythm. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:9-14.
14. Larochelle P. Effect of Quinapril on the Albumin Excretion Rate in Patients With Mild to Moderate Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9:551-559.

15. Munger M, Chance M, Nair R, *et al.* Evaluation of quinapril on regional blood flow and cardiac function in patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1992;32:70-76.
16. Nieminen MS, Kupari M. The hemodynamic effects of ACE Inhibitors in the treatment of congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(suppl 2):S36-S40.
17. Northridge D, Rose E, Raftery E, *et al.* A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of quinapril in mild, chronic heart failure. *Eur Heart J* 1993;14:403-409.
18. Pflugfelder P, Tonkon M, Pitt B, *et al.* Clinical consequences of ACE-Inhibitor withdrawal in chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *Am Coll Cardiol* 1993;22:1557-1563.
19. Puig JG, *et al.* Albumin Excretion Rate and Metabolic Modifications in Patients 5with Essential Hypertension. Effects of Two Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. *Am J Hypertens* 1994; 7:46-51.
20. Riegger G. Effects of quinapril on exercise tolerance in patients with mild to moderate heart failure. *Eur Heart J* 1991;12:705-711.
21. Ruilope LM, *et al.* Long-term Influences of Antihypertensive Therapy on Microalbuminuria in Essential Hypertension. *Kidney Int* 1994; 45(Suppl 45):S171-S173.
22. Ruilope LM, *et al.* Randomly Allocated Study of the Effects of Standard Therapy Versus ACE Inhibition o Micro-albuminuria in Essential Hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl 4):S59-S63.
23. Schnaper H. The management of hypertension in older patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2):S56-S61.
24. Swartz R, Stermann B, Horvath A, *et al.* Pharmacokinetics of Quinapril and its active metabolite quinaprilat during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1136-41.
25. Taylor S. The treatment of mild to moderate hypertension with ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2):S24-S28.
26. Verresen L, Waer M, Vanrenterhem Y, *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336:1360-1362.
27. Wadworth A, Brogden R. properties and therapeutic 1991;41:378-399. Quinapril: A review of its pharmacological efficacy
28. ACCUPRIL Monographie du produit, Pfizer Canada Inc, le 26 septembre, 2013, numéro de contrôle 167106

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

**Pr QUINAPRIL
Comprimés de quinapril, USP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de QUINAPRIL 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 la QUINAPRIL. 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 :

Tension artérielle élevée (hypertension)

QUINAPRIL fait baisser la tension artérielle. Il peut être utilisé seul ou avec un diurétique (médicament qui aide à uriner).

Insuffisance cardiaque congestive

QUINAPRIL est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive (incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme), en association avec un diurétique (médicament qui aide à uriner) et/ou des glycosides digitaliques (médicaments qui aident le cœur à battre normalement).

Les effets de ce médicament :

QUINAPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « PRIL ».

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre QUINAPRIL tous les jours même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas QUINAPRIL si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de quinapril ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de la préparation;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème angioneurotique) accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, et s'étant produite après la prise d'un inhibiteur de l'ECA ou sans cause apparente; veuillez à en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé;
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire, ce qui veut dire que vous êtes exposé à un plus grand risque de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux; cette affection peut être déclenchée par différents facteurs, comme une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire;

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; la prise de QUINAPRIL pendant la grossesse peut nuire au fœtus et même causer sa mort;
- vous allaitez, car QUINAPRIL passe dans le lait maternel;
- vous êtes atteint de diabète de type 1 ou 2 ou avez des problèmes rénaux et vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène;
- vous faites de l'hypertension rénovasculaire (forme d'hypertension touchant les vaisseaux sanguins qui se rendent aux reins);
- vous souffrez d'une maladie héréditaire rare parmi les suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficience en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

Le lactose fait partie des ingrédients non médicamenteux de QUINAPRIL.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate de quinapril

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Carbonate de magnésium, crospovidone, dioxyde de titane, gélatine, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, polyalcool de vinyle et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

QUINAPRIL ne doit pas être employé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par QUINAPRIL, cessez de prendre ce médicament et consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sans tarder.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser QUINAPRIL si :

- vous êtes allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous avez récemment reçu ou allez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;

- vous devez vous soumettre à des séances de dialyse ou d'aphérese des LDL (un traitement qui vise à éliminer le « mauvais » cholestérol du sang);
- vous êtes déshydraté, vous souffrez de vomissements ou de diarrhée, ou vous transpirez beaucoup;
- vous prenez un substitut de sel qui contient du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner);
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène; l'emploi de QUINAPRIL avec un médicament qui contient de l'aliskirène est déconseillé;
- vous prenez des médicaments contre le cancer (temsirolimus, évérolimus), contre le rejet d'organe (sirolimus) ou contre le diabète (gliptines). La prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme QUINAPRIL, en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments peut accroître le risque de réaction allergique.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez QUINAPRIL. Il faut limiter votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, n'oubliez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez QUINAPRIL.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de QUINAPRIL sur vous. Des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre QUINAPRIL et d'autres substances médicamenteuses. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec QUINAPRIL :

- Agents qui accroissent la concentration de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner) ou agents contenant de l'aliskirène. La prise de QUINAPRIL avec ces médicaments n'est pas recommandée.
- Alcool
- Allopurinol utilisé pour traiter la goutte

- Anticancéreux (p. ex., temsirolimus et évérolimus)
- Médicaments antirejet, comme le sirolimus
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments administrés par voie orale (p. ex., metformine, gliptines, sulfonyles)
- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex., ibuprofène, naproxène et célécoxib)
- Autres médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui aident à uriner); s'ils sont pris en association avec QUINAPRIL, ces médicaments peuvent provoquer une baisse trop importante de la tension artérielle
- Tétracycline (un type d'antibiotique)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez QUINAPRIL exactement comme il vous a été prescrit. Il est recommandé de prendre votre médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :

Tension artérielle élevée (hypertension)

Patients ne prenant pas de diurétique (médicament qui aide à uriner) : La dose initiale recommandée est de 10 mg, 1 fois par jour.

Patients prenant un diurétique (médicament qui aide à uriner) : La dose initiale recommandée est de 5 mg, 1 fois par jour.

Insuffisance cardiaque congestive

La dose initiale recommandée est de 5 mg, 1 fois par jour.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose une journée, prenez la prochaine au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Mal de tête

- Douleur abdominale
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Indigestion
- Congestion et écoulement nasal
- Douleur au dos
- Trouble du sommeil

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Comme QUINAPRIL peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement | |
|---|--|-------------------|---|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | | |
| Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers | | √ | | |
| Tachycardie : battements cardiaques rapides | | √ | | |
| Cedème : enflure des mains, des chevilles et des pieds | | √ | | |
| Rare | Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse | | √ | |
| | Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux | | √ | |
| | Douleur à la poitrine | | | √ |
| | Essoufflement | √ | | |
| Toux accompagnée de crachats de sang | | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de QUINAPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver QUINAPRIL à la température ambiante, entre 15 et 30°C, à l'abri de l'humidité et dans un contenant bien fermé.

Gardez QUINAPRIL hors de la portée et de la vue des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence immédiatement |
|---------------------|--|-------------------|---|
| | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée | √ | |
| | Hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général | | √ |
| Peu fréquent | Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | √ |
| | Trouble rénal : changement dans la fréquence des envies d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue | | √ |
| | Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | √ |

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9.

Dernière révision : 22 novembre 2013