

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**☐ APO-FOSINOPRIL**

**Comprimés de fosinopril sodique USP**

**10 mg et à 20 mg**

**Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION:  
15 novembre 2016**

**No de contrôle: 199649**

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **☐ APO-FOSINOPRIL**

Comprimés de fosinopril sodique USP

10 mg et à 20 mg

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le fosinopril 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 sodique, 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, ce qui se traduit par 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 sodique abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le fosinopril sodique exerce également un effet antihypertenseur chez les patients atteints d'une hypertension à rénine basse.

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

#### **Pharmacocinétique et métabolisme**

Par suite de l'administration par voie orale, le fosinopril (le promédicament) est absorbé lentement. L'absorption absolue du fosinopril a été de 36 % de la dose orale en moyenne. Le principal lieu d'absorption est l'intestin grêle proximal (duodénum et jéjunum). Bien que la vitesse

d'absorption puisse être ralentie par la présence des aliments dans le tractus gastro-intestinal, le degré d'absorption du fosinopril n'est pas en général modifié. La biodisponibilité du fosinoprilate est réduite d'environ 20 %.

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

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

Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples, les aires sous la courbe concentrations sériques/temps (ASC) et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) étaient directement proportionnelles à la dose de fosinopril. Le temps pour atteindre les concentrations maximales ( $T_{max}$ ), soit environ 3 heures, ne dépendait pas de la dose.

Chez les hypertendus présentant des fonctions hépatique et rénale normales et ayant reçu des doses multiples de fosinopril, la demi-vie d'accumulation 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 i.v., l'élimination du fosinoprilate s'effectue à parts égales par le foie et les reins. Après administration d'une dose orale de fosinopril radiomarqué, 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 i.v., était dans la plage de 26 à 39 mL/min.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les paramètres pharmacocinétiques (incluant l'absorption, la biodisponibilité, la liaison aux protéines ainsi que la biotransformation et le métabolisme) n'ont pas été modifiés de façon appréciable par le dysfonctionnement rénal. La clairance corporelle totale du fosinoprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 80$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) a été d'environ 50 % plus lente 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/1,73m<sup>2</sup>). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris ceux atteints d'une insuffisance rénale terminale, on a noté une faible augmentation des concentrations plasmatiques (ASC), à savoir moins de 2 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.

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (cirrhose alcoolique ou biliaire), le degré d'absorption est resté le même. Lors d'études pharmacocinétiques après une dose unique ou des doses multiples, l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du fosinoprilate a été fortement augmentée (de 50 à 100 %) par rapport à l'ASC 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 parfois ralentie. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique pourraient présenter des concentrations plasmatiques élevées de fosinopril inchangé.

Chez les hommes âgés (entre 65 et 74 ans) ayant des fonctions hépatique et rénale normales sur le plan clinique, on n'a relevé aucune différence significative des paramètres pharmacocinétiques du fosinoprilate par rapport à ceux observés chez les sujets plus jeunes (de 20 à 35 ans).

Chez l'animal, le fosinoprilate traverse le placenta des femelles gravides. Les études menées sur les animaux indiquent que le fosinopril et le fosinoprilate ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

### **Pharmacodynamie**

Le fosinopril sodique, administré aux patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, a abaissé la tension artérielle en décubitus et en station debout, sans effet appréciable sur la fréquence cardiaque. Par suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de fosinopril sodique, le début de l'effet antihypertenseur se manifeste dans l'heure qui suit et la réduction maximale de la tension artérielle survient, en général, dans les 3 à 6 heures. Chez certains patients, la réduction optimale de la tension artérielle peut nécessiter plusieurs semaines de traitement. Après l'administration des doses recommandées, l'effet antihypertenseur persiste pendant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures chez la plupart des patients. L'efficacité du fosinopril semble être similaire chez les personnes âgées (plus de 65 ans) et les patients adultes plus jeunes ayant reçu des doses quotidiennes identiques.

L'effet antihypertenseur du fosinopril sodique administré en association avec 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'élévation rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement par le fosinopril.

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 3 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 effets cardiaques réflexes. Le débit sanguin rénal, splanchnique, cérébral et musculosquelettique ainsi que le taux de filtration glomérulaire sont également restés inchangés par rapport aux valeurs initiales.

L'administration de fosinopril sodique aux patients atteints d'insuffisance cardiaque réduit la précharge et la postcharge cardiaque, 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 manifestant une protéinurie et une microalbuminurie a fortement diminué l'excrétion de l'albumine dans l'urine.

#### Comparaison de la biodisponibilité

Une étude comparative de la biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé, à jeun. Après l'administration d'une dose orale unique d'APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) ou de MONOPRIL<sup>MD</sup> en comprimés, on a mesuré la vitesse et le taux d'absorption du fosinopril et du fosinoprilate en vue de les comparer. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité Fosinopril (1 dose de 20 mg) d'après les données mesurées – Dans des conditions de jeûne, données fondées sur le fosinoprilate			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%) (IC)**
	Apo-Fosinopril	Monopril <sup>MD</sup> †	
ASC <sub>T</sub> (ng . h/mL)	1 650 1 726 (30)	1 671 1 739 (28)	98,7 (94,4-103,2)
ASC <sub>i</sub> (ng . h/mL)	1 694 1 768 (29)	1 722 1 792 (27)	98,2 (93,7-102,8)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	204 213 (30)	204 213 (28)	99,7 (93,7-106,2)
T <sub>max</sub> (h)*	3,06 (44)	3,29 (33)	-
t <sub>1/2</sub> (h)*	9,47 (40)	9,18 (38)	-

\* Moyennes arithmétiques (CV %).  
 \*\* D'après l'estimation par la méthode des moindres carrés.  
 † Monopril<sup>MD</sup>, fabriqué par Bristol-Myers Squibb Canada Inc., a été acheté au Canada.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) est indiqué pour 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 APO-FOSINOPRIL, il faut tenir compte des risques d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE).

En général, APO-FOSINOPRIL convient au traitement des patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a entraîné des effets indésirables inacceptables.

APO-FOSINOPRIL peut être prescrit en traitement d'essai initial lorsque l'administration d'un diurétique, d'un bêta-bloquant, ou des deux, est contre-indiquée ou lorsque les patients sont atteints d'affections concomitantes connues pour accroître souvent les effets indésirables de ces médicaments.

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

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce produit ainsi que chez les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke survenu lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

## **MISES EN GARDE**

### **Mise en garde importante**

**L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut entraîner une atteinte fœtale et même la mort du fœtus. Une fois la grossesse décelée, le traitement par APO-FOSINOPRIL devrait cesser dans les plus brefs délais.**

## Angio-oedème de la tête et du cou

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris par APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique). L'œdème de Quincke peut être d'issue fatale s'il touche le larynx. En cas de stridor laryngé ou d'œdème de Quincke touchant le visage, la langue ou la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration d'APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique), 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 en général sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent atténuer les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de provoquer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement le traitement approprié (comprenant, mais ne se limitant pas à l'administration s.c. de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine de 1:1000) (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).

## Angio-oedème intestinal

De rares cas d'angio-oedème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); certains n'avaient aucun antécédent d'angio-oedème facial et leur taux de C<sub>1</sub> estérase était normal. L'angio-oedème a été diagnostiqué à l'aide d'exams, entre autres par tomодensitométrie 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'angio-oedème intestinal devrait faire partie du diagnostic différentiel chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui ont des douleurs abdominales.

## Hypotension

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

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, s'accompagnant 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). En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces

patients, on doit amorcer le traitement par APO-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 d'APO-FOSINOPRIL ou du diurétique. On devrait envisager de réduire la dose du diurétique chez les patients ayant une tension artérielle normale ou basse qui ont reçu un traitement vigoureux par un diurétique ou qui manifestent une 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 d'APO-FOSINOPRIL, de la dose du diurétique ou des deux à la fois.

### **Neutropénie/Agranulocytose**

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

### **Femmes enceintes**

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent entraîner la morbidité et la mortalité fœtale et néonatale s'ils sont administrés aux femmes enceintes. Une fois la grossesse décelée, le traitement par APO-FOSINOPRIL devrait cesser dans les plus brefs délais.

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

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

Il faudrait observer de près les nourrissons ayant des antécédents d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA, *in utero* pour déceler l'hypotension, l'oligurie 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 bienfaits 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 de 2,5 à 40 mg/kg/jour (environ 3 à 50 fois la dose maximale chez l'humain). Le fosinopril



s'est révélé embryocide chez les lapins à des doses de 10 et de 40 mg/kg/jour (environ 12 et 50 fois la dose maximale chez l'humain). On peut probablement attribuer ces effets à une diminution marquée de la tension artérielle causée par l'inhibition de l'ECA chez cette espèce. On n'a pas observé d'effets tératogènes chez les lapins à aucune des doses à l'épreuve.

Chez les rates gravides, on a noté des signes de toxicité maternelle à toutes les doses étudiées, soit 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 était moins élevé dans les groupes recevant la dose forte. On a noté chez les fœtus des animaux traités par le fosinopril trois cas similaires de malformations orofaciales et un cas de *situs inversus*. Le lien entre ces anomalies et le traitement n'est pas certain.

#### Femmes qui allaitent :

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

## **PRÉCAUTIONS**

### **Insuffisance rénale**

Chez les personnes sujettes à l'insuffisance rénale, 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 APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique).

### **Intervention chirurgicale/Anesthésie**

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

### **Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique**

Lors d'études cliniques, on a noté une augmentation des concentrations de potassium sérique (> 5,5 mEq/L) chez environ 2,6 % des patients hypertendus traités par 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 entraînent une élévation du potassium sérique (p. ex. héparine) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Réactions anaphylactoïdes lors de contacts avec certains types de membranes dialysantes**

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés par un appareil muni d'une membrane à débit élevé (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 agent antihypertenseur d'une autre classe.

### **Réactions anaphylactoïdes pendant une désensibilisation**

On a parfois signalé des réactions anaphylactoïdes qui ont mis en danger la vie de patients recevant un inhibiteur de l'ECA durant un traitement de désensibilisation par du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, on a pu éviter ces réactions lorsqu'on a interrompu de façon passagère l'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles se sont manifestées de nouveau à la reprise du traitement par inadvertance.

### **Sténose valvulaire**

Certaines données théoriques laissent supposer que les patients porteurs d'une 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.

### **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 par des inhibiteurs de l'ECA, y compris par APO-FOSINOPRIL, 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 par APO-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.

L'administration d'APO-FOSINOPRIL exige la plus grande prudence dans le cas des patients qui présentent des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faudrait effectuer des explorations de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et assurer une surveillance étroite de leur réaction au traitement et des effets métaboliques de l'agent.

### **Toux**

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

### **Pédiatrie**

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

### **Gériatrie**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Diurétiques : Les patients qui prennent simultanément un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, particulièrement ceux chez qui le traitement avec un diurétique a récemment été amorcé, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle lors du début du traitement par un inhibiteur de l'ECA. On peut réduire le plus possible le risque d'une réaction hypotensive exagérée lors de la prise de la dose initiale d'APO-FOSINOPRIL en arrêtant le traitement au diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant le début du traitement par APO-FOSINOPRIL. S'il est impossible d'arrêter la prise du diurétique, on peut diminuer la dose initiale d'APO-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 se stabilise. (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Agents qui élèvent le 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 exige de 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 ces taux. Les substituts de sel contenant du potassium devraient également être utilisés avec prudence.

Agents qui entraînent la libération de rénine : L'effet antihypertenseur du fosinopril sodique est accentué par les agents antihypertenseurs qui entraînent une libération de rénine (p. ex., les diurétiques).

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 concomitante de ces médicaments exige de la 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.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines endogènes : Il a été signalé que l'indométhacine peut réduire les effets antihypertenseurs des autres inhibiteurs de l'ECA, particulièrement dans les cas d'hypertension artérielle à faible taux de rénine. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'acide acétylsalicylique), y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, peuvent avoir le même effet. Chez les patients qui sont âgés ou qui présentent une déplétion volumique (dont ceux qui prennent des diurétiques) ou une altération de la fonction rénale, l'administration concomitante d'un AINS, y compris d'un inhibiteur sélectif de la COX-2, et d'un inhibiteur de l'ECA, dont le fosinopril, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, dont une éventuelle insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. On recommande une surveillance périodique de la fonction rénale chez les patients qui prennent le fosinopril et un AINS en concomitance.

Antiacides : Lors d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration concomitante 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 concomitante de ces médicaments s'impose, il faut prévoir un intervalle de 2 heures entre la prise de ces médicaments.

AAS : Lors d'une étude menée sur l'administration concomitante d'AAS et de fosinopril sodique, la biodisponibilité du fosinoprilate non lié n'a pas été modifiée. On croit que le fosinoprilate non lié est à l'origine de l'inhibition de l'ECA; par conséquent, on s'attend à ce que la biodisponibilité réduite (30 à 40 %) du fosinoprilate lié n'influe pas de façon significative sur l'effet antihypertenseur du fosinopril.

Digoxine : Lors d'une étude menée sur l'administration concomitante de la digoxine et du fosinopril sodique, la biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée. La biodisponibilité de la digoxine (l'ASC et la  $C_{max}$ ) semblait être légèrement réduite lors de l'administration concomitante du 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.

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

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

biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée par l'administration simultanée du fosinopril et de la warfarine.

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENT - 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.

## RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AUX PATIENTS

**Grossesse :** Il faut prévenir les patientes que l'utilisation d'APO-FOSINOPRIL pendant la grossesse peut entraîner une atteinte fœtale et même la mort du fœtus. On doit conseiller aux patientes qui deviennent enceintes pendant qu'elles prennent APO-FOSINOPRIL de cesser de prendre le médicament et de contacter leur médecin dès que possible.

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

**Oedème de Quincke :** L'œdème de Quincke, y compris l'œdème du larynx, peut survenir surtout après l'administration de la première dose d'APO-FOSINOPRIL (fosinopril sodique). Il faut en prévenir les patients et leur demander de signaler immédiatement tous les signes et les symptômes qui évoquent un œdème de Quincke (p. ex., œdème du visage, des yeux, des lèvres et de la langue; difficulté à avaler ou à respirer). Les patients devraient cesser immédiatement la prise du médicament et consulter leur médecin voir MISES EN GARDE).

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

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

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

**Insuffisance hépatique :** On doit prévenir les patients qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils éprouvent un symptôme pouvant évoquer un trouble hépatique. Ces symptômes comprennent

des manifestations infectieuses de type viral au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement (p. ex., fièvre, malaise, douleur musculaire, éruptions cutanées ou adénopathie qui peuvent également être des signes possibles de réactions d'hypersensibilité). Les patients doivent également être avertis qu'ils doivent consulter leur médecin s'ils souffrent de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements, de perte d'appétit, d'ictère, de prurit ou de tout autre symptôme inexpliqué au cours du traitement.

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

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

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 avec le fosinopril sodique lors des études cliniques ont été l'œdème de Quincke (un cas) et l'hypotension orthostatique (2.7 %). On a signalé deux cas d'infarctus du myocarde et quatre cas d'accident vasculaire cérébral pouvant être reliés à une hypotension démesurée chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE). Chez les 516 patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine (1,6 %) a été la réaction indésirable grave la plus fréquente.

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

Lors des études contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints d'insuffisance cardiaque, 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 a été observée chez 2,4 % des patients, et 0,8 % des sujets ont dû abandonner le traitement en raison de l'hypotension induite par la première dose (voir MISES EN GARDE, Hypotension). On a dû arrêter le traitement chez 7,8 % des 361 patients à cause de réactions indésirables. On a abandonné le traitement chez 0,8 % de ces patients en raison de la toux.

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

### **Tableau 1**

<b>SYSTÈME OU APPAREIL/RÉACTIONS</b>	<b>HYPERTENSION<sup>A</sup></b> <b>N = 1048</b> <b>%</b>	<b>INSUFFISANCE</b> <b>CARDIAQUE<sup>B</sup></b> <b>N = 361</b> <b>%</b>
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypotension	-	4,4
Hypotension orthostatique	1,4	1,9
Palpitations	-	1,4
Angine de poitrine	-	1,1
Oedème	-	1,1
<b>Réactions dermatologiques</b>		
Rash	1,0	1,4
<b>Système endocrinien/métabolisme</b>		
Dysfonction sexuelle	1,7	-
<b>Appareil gastro-intestinal</b>		
Nausées / vomissements	1,4	2,2
Diarrhée	1,4	2,2
Pyrosis	1,0	-
Xérostomie	1,0	-
Douleur abdominale	-	1,4
<b>Effets généraux</b>		
Fatigue	2,8	4,7
Douleurs thoraciques (origine autre que cardiaque)	-	2,2
Faiblesse	-	1,4
<b>Appareil musculosquelettique/tissus conjonctifs</b>		
Douleur musculosquelettique	-	3,3
Crampe musculaire	-	1,4
<b>Système nerveux</b>		
Céphalée	4,6	3,6
Étourdissements	3,8	11,9
Insomnie	-	1,1

<b>Appareil respiratoire</b>		
Toux	4,0	9,7
Dyspnée	-	4,4
Infection des voies respiratoires supérieures	-	2,2

<sup>A</sup> Études cliniques contrôlées et non contrôlées.

<sup>B</sup> Études cliniques contrôlées avec placebo et médicaments actifs.

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

**Appareil cardiovasculaire** : angine ou infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, palpitations, syncope, œdème, tachycardie, bouffées vasomotrices, douleur thoracique, hypertension, dysrythmies, insuffisance cardiaque, artériopathie périphérique, tamponnade, coronaropathie, crise hypertensive, mort subite, arrêt cardiorespiratoire, choc, trouble du rythme auriculaire, douleur thoracique non angineuse, œdème des membres inférieurs, trouble de la conduction et bradycardie.

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

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

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

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

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

**Troubles immunologiques/sensibilité** : œdème de Quincke.

**Appareil musculosquelettique/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.



**Appareil rénal/génito-urinaire** : insuffisance rénale, modification de la fréquence des mictions, miction anormale et douleur rénale.

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

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

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

## RÉSULTATS ANORMAUX DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

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

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

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

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

Épreuves de la fonction hépatique : On a signalé des élévations des concentrations des transaminases, de lactico-déshydrogénase (LDH), de phosphatase alcaline et de bilirubine sérique.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

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

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage d'APO-FOSINOPRIL chez l'humain. Les manifestations les plus vraisemblables du surdosage seraient des symptômes d'hypotension grave, qu'on peut en général corriger par remplissage vasculaire à l'aide d'une perfusion i.v. de chlorure de sodium à 0,9 %. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du fosinoprilate.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie doit être adaptée à chaque cas.

### **Hypertension**

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

### **Monothérapie**

La dose d'APO-FOSINOPRIL initiale recommandée est de 10 mg, 1 fois/jour. Il faudrait adapter la posologie selon la réaction de la tension artérielle, à intervalles d'au moins deux semaines, en général. La dose d'entretien usuelle est de 20 mg/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/jour. Ne pas dépasser la dose de 40 mg/jour.

Chez la plupart des patients, une prise quotidienne unique d'APO-FOSINOPRIL assure un effet antihypertenseur soutenu. Chez certains patients traités par une dose quotidienne unique, l'effet antihypertenseur peut s'atténuer 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 2 prises fractionnées ou d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée par APO-FOSINOPRIL seul, on peut ajouter un diurétique. Après l'adjonction d'un diurétique, il pourrait être possible de réduire la dose d'APO-FOSINOPRIL.

Traitement par association avec un diurétique : Par suite de l'administration de la première dose d'APO-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 la prise du diurétique pendant 2 ou 3 jours avant d'amorcer le traitement avec l'APO-FOSINOPRIL afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). Si le traitement par diurétique ne peut être interrompu, on devrait, après l'administration d'une dose initiale de 10 mg d'APO-FOSINOPRIL, observer attentivement le patient pendant plusieurs heures et jusqu'au moment où sa tension artérielle se stabilise. On devrait par la suite adapter la posologie d'APO-FOSINOPRIL jusqu'à l'obtention de la réaction optimale au traitement.

### **Insuffisance cardiaque**

APO-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 l'APO-FOSINOPRIL, puisqu'on a signalé des cas d'hypotension graves et, plus rarement, d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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

Chez les insuffisants cardiaques, la dose initiale recommandée d'APO-FOSINOPRIL est de 10 mg, 1 fois/jour, administrée sous surveillance médicale. Si la dose initiale est bien tolérée, elle devrait être augmentée sur une période de 1 à 3 semaines pour atteindre une dose de 20 à 40 mg/jour. La survenue d'une hypotension après la dose initiale n'exclut pas la nécessité d'adapter soigneusement la dose d'APO-FOSINOPRIL une fois que l'hypotension a été efficacement traitée.

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

### **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance rénale et dont la fonction hépatique est normale. La dose initiale recommandée est de 10 mg, 1 fois/jour. On devrait, par la suite, adapter la dose, jusqu'à l'obtention de la réaction optimale (voir MÉCANISME D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PRÉCAUTIONS, Patients en hémodialyse). Chez ces patients souffrant d'insuffisance cardiaque, on devrait amorcer le traitement avec prudence.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients hypertendus souffrant d'insuffisance cardiaque et présentant une fonction rénale normale. La dose initiale

d'APO-FOSINOPRIL recommandée est de 10 mg, 1 fois/jour. Selon la réponse, on devrait, par la suite, adapter la dose, jusqu'à l'obtention de la réaction optimale (voir PHARMACOLOGIE, PHARMACOCINÉTIQUE). Chez ces patients atteints d'insuffisance cardiaque, on devrait amorcer le traitement avec prudence.

#### FORMES POSOLOGIQUES ET PRÉSENTATION

APO-FOSINOPRIL en comprimé dosé à 10 mg : un comprimé blanc, en forme de capsule, biconvexe, partiellement sécable, identifié « APO » sur un côté et « FOS-10 » sur l'autre côté, contient 10 mg de fosinopril sodique. Ingrédients non médicinaux : crospovidone, lactose et stéarate de zinc. Flacons de 100 et plaquettes thermoformées de 30.

APO-FOSINOPRIL en comprimé dosé à 20 mg : un comprimé blanc, ovale, biconvexe, identifié « APO » sur un côté et « FOS-20 » sur l'autre côté, contient 20 mg de fosinopril sodique. Flacons de 100 et plaquettes thermoformées de 30.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

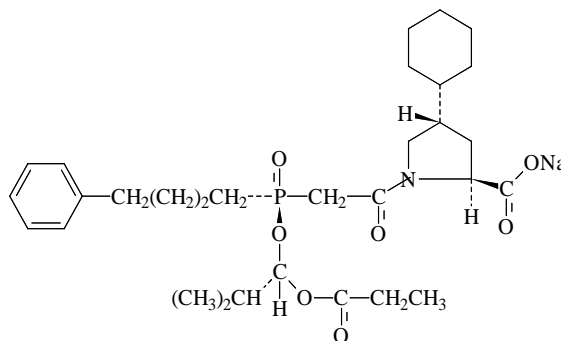
### I. Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Fosinopril sodique

Nom chimique : L-proline,4cyclohexyl-1-[[[2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]acétyl]-,sodium salt

Formule moléculaire       $C_{30}H_{45}NNaO_7P$

Formule développée :



Masse moléculaire :      585,65 g/mol

Description :              Le fosinopril sodique est une poudre cristalline blanche à blanc cassé dont le point de fusion est de 190 °C et le pH de 7,08 en solution aqueuse. Le fosinopril est soluble dans l'eau (> 20 mg/mL), dans le méthanol et l'éthanol et légèrement soluble dans l'hexane. Sa rotation optique ( $[\alpha]_D^{25}$ ) est de  $-5,2^\circ$  et son coefficient de distribution est de 2,70 à un pH de 7,0.

### II. Composition

Chaque comprimé renferme l'ingrédient actif, le fosinopril sodique, ainsi que les excipients suivants : lactose, crospovidone et stéarate de zinc.

### III. Conditions d'entreposage

Conserver à la température ambiante de 15 à 30°C (59 à 86°F). Garder les contenants hermétiquement fermés et à l'abri de l'humidité élevée.

## PHARMACOLOGIE

Le fosinopril sodique est soumis à une hydrolyse métabolique dont le produit est l'inhibiteur de l'ECA actif, le fosinoprilate. L'activité du fosinoprilate a été étudiée *in vitro* dans le poumon de lapin, l'iléon de cobaye, le cerveau et le rein de rat.

Le fosinopril administré par voie orale à des rats normotendus conscients (10, 30, ou 100 mg/kg), à des chiens (0,87, 2,7 ou 30 mg/kg) et à des singes (0,6, 2,1 ou 4,3 mg/kg) a inhibé la réaction vasoconstrictrice de l'angiotensine I (A1) à un même degré que l'inhibition observée avec le captopril, mais pendant plus longtemps. Le dysfonctionnement rénal induit par le glycérol n'a pas modifié la capacité du fosinopril, administré par voie orale à la dose de 0,81 mg/kg, d'inhiber la réaction vasopressive chez le rat. Le fosinopril, administré par voie orale à des chiens à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 5 jours consécutifs, a procuré une inhibition de la réponse vasopressive de l'A1 qui a été de la même ampleur et de la même durée au premier et au cinquième jour.

L'administration par voie orale du fosinopril à des rats génétiquement hypertendus (SHR) à des doses de 10 ou de 30 mg/kg/jour pendant 2 jours consécutifs, a abaissé la pression artérielle chaque jour sans modifier la fréquence cardiaque. L'administration d'hydrochlorothiazide (10 mg/kg) a potentialisé l'effet antihypertenseur du fosinopril (10 mg/kg). Le fosinopril administré par voie orale à des rats génétiquement hypertendus, à la dose de 30 mg/kg deux fois par jour pendant 14 jours a abaissé la pression artérielle systolique. Le fosinopril a procuré une baisse modérée de la pression artérielle chez des rats normotendus de manière non reliée à la dose. Le fosinopril, administré à la dose de 30 mg/kg/jour pendant deux jours n'a pas abaissé la pression artérielle chez des rats atteints d'une hypertension induite par les minéralocorticoïdes.

Chez toutes les espèces étudiées, le fosinopril était entièrement hydrolysé ou presque en fosinoprilate au moment où il atteignait la circulation générale. Le taux d'absorption de la dose orale a été le plus faible chez le rat (9,7 à 13,6 %), tandis que chez le chien (21,7 à 29,6 %) et chez le singe (18,3 à 27,6 %), ce taux a été semblable au taux observé chez l'humain (31,5 %).

Après l'administration par voie orale du fosinopril marqué au C<sup>14</sup> et après l'administration par voie i.v. du fosinoprilate marqué au C<sup>14</sup>, le taux de liaison de la radioactivité aux protéines plasmatiques a été très élevé (88,7 à 99,7 %) chez toutes les espèces étudiées.

Vingt-quatre heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 25 mg/kg de fosinopril marqué au C<sup>14</sup> à des rats mâles, on a mesuré la distribution du fosinoprilate dans les tissus. Les concentrations les plus élevées du fosinoprilate ont été détectées dans le gros intestin, et ensuite par ordre décroissant des concentrations, dans l'intestin grêle, le plasma, le foie, les poumons et les reins.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë du fosinopril

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

Les signes de toxicité observés chez la souris et le rat ont été la réduction de l'activité, la diarrhée, des selles molles ou diarrhéiques, une perte de poids passagère, l'ataxie, la salivation,

une respiration lente, des convulsions, un collapsus final, la respiration haletante, la cyanose de la queue, la perte de force dans les pattes arrière et la prostration.

Chez le chien, aux doses de 200 mg/kg ou plus, les signes de toxicité ont été des selles molles et/ou des vomissements.

### **Toxicité aiguë du fosinoprilate**

<b>Espèce</b>	<b>Sexe (N)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	M 40	Orale	7 100
Souris	M 70	i.v.	425
Souris	M 70 F 70	i.v.	605 580
Souris	M 55	i.v.	415
Souris	M 70	i.p.	550
Rat	M 50 F 50	i.v.	380 470
Rat	M 40	i.v.	375

Les signes de toxicité observés chez la souris et le rat ont été les suivants : ataxie, convulsions, collapsus, collapsus final, réduction de l'activité, perte de poids passagère, ralentissement de la fréquence respiratoire, respiration haletante, sécrétions nasales sanglantes, hémorragie nasale, hématurie, irritation ou cyanose tissulaire locale ou nécrose aux points d'injection sur la queue.



**Toxicité subaiguë**

Espèce/ Souche	Sexe	N/Dose	Dose de fosinopril (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Souris CD-1 <sup>a</sup>	M F	66	0, 2, 10 ou 50	i.v.	2 semaines	<u>50 mg/kg</u> : Légère baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine (F).
Rat CD	M F	66	0, 30, 100, 300 ou 900 2 f/j	Orale	2 semaines	<u>Tous les groupes</u> : Salivation excessive; réduction du poids cardiaque, absolu et relatif. <u>200 mg/kg</u> : Détresse respiratoire. Un rat mâle est décédé (probablement de manière accidentelle). <u>600 et 1800 mg/kg</u> : Selles molles ou diarrhéiques, détresse respiratoire, ballonnement de l'estomac et de l'intestin causé par les gaz, coloration des régions orales et anogénitales par un liquide brun jaunâtre, congestion et/ou hémorragie de quelques organes, surtout des poumons. <u>600 mg/kg</u> : Réduction modérée du gain pondéral (M). Un rat mâle et deux rates sont décédés. <u>1 800 mg/kg</u> : Réduction du poids corporel. Trois rats mâles et une rate sont décédés; les autres rats ont été sacrifiés au jour 3 ou 4.
Rat CD	M F	1010	0, 12.5, 50 ou 200 2 f/j	Orale	3 mois	<u>Tous les groupes</u> : Salivation, réduction du poids cardiaque, absolu et relatif. <u>25 et 100 mg/kg</u> : Deux rats mâles sont décédés dans chaque groupe (accidents posologiques possibles). <u>100 et 400 mg/kg</u> : Râles occasionnels et salivation, réduction modérée du gain de poids corporel (M), hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires du rein. <u>400 mg/kg</u> : Légères élévations de l'azote uréique sanguin, des transaminases SGPT et SGOT, de la bilirubine et du potassium urinaire (M), légères diminutions du nombre d'érythrocytes (F), du cholestérol et du calcium sériques (M), des protéines totales et du sodium. Augmentation modérée du rapport cellules myéloïde/érythroïdes dans la moelle osseuse. Deux rats et deux rates sont décédés (1 décès aurait été causé par un accident posologique).

<sup>a</sup> Étude effectuée à l'aide du fosinoprilate (métabolite actif)

### Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/ Souche	Sexe	N/Dose	Dose de fosinopril (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Chien <sup>a</sup> (beagle)	M F	22	0, 1, 5 ou 25	i.v.	2 semaines	<p><u>5 et 25 mg/kg</u> : selles molles occasionnellement, hyperplasie négligeable ou légère des cellules juxtaglomérulaires du rein, prolifération multifocale, de négligeable à légère, des conduits biliaires interlobulaires et légère inflammation du foie.</p> <p><u>25 mg/kg</u> : gêne légère durant l'injection, thrombose des veines céphaliques, vasculite et dégénérescence nerveuse observées au point d'injection chez un chien, quantité faible à modérée d'hémosidérine dans le foie. Élévations modérées ou marquées de la SGPT et de l'alkaline phosphatase, légère augmentation du volume urinaire, légère diminution du poids spécifique de l'urine.</p>
Singe (Cynomolgus)	M F	22	0, 25, 75 ou 225 2 f/jour	Orale	2 semaines	<p><u>50 et 150 mg/kg</u> : baisse marquée de la pression artérielle.</p> <p><u>150 mg/kg</u> : légère réduction du poids corporel, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires du rein; légère élévation de l'azote uréique sanguin, diminution du nombre d'érythrocytes et du nombre de cellules érythroïdes dans la moelle osseuse.</p> <p><u>450 mg/kg</u> : vomissements, inappétence, réduction modérée du poids corporel, dilatation des tubules distaux du rein, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, dégénérescence et nécrose du myocarde, hémorragie du myocarde ou de l'endocarde; pneumonie par aspiration et congestion, hémorragie ou érosion gastrique. Élévation marquée de l'azote uréique sanguin et de la créatinine, élévation modérée du glucose et du magnésium sérique et baisse modérée du sodium sérique. Deux femelles sont décédées, deux mâles en mauvais état ont été sacrifiés.</p>

Singe (Cynomolgus)	M F	33	0, 6, 25 or 100 2 f/jour	Orale	3 mois	<p><u>200 mg/kg</u> : Réduction du poids corporel et de la consommation alimentaire; selles molles, vomissements occasionnels ou salivation, léthargie; baisse modérée de la pression artérielle, dilatation multifocale, légère à grave, des tubules du cortex rénal, nécrose multifocale modérée de l'épithélium des tubules rénaux, hyperplasie légère à modérée des cellules juxtaglomérulaires du rein. Chez une femelle moribonde (sacrifiée), on a observé une élévation marquée de l'azote uréique sanguin et de la créatinine, des élévations légères à modérées du glucose, de la bilirubine et du magnésium sériques, des réductions légères à modérées de l'albumine, du sodium et du calcium sérique, des réductions du nombre de cellules érythroïdes et de réticulocytes. Chez d'autres singes, on a noté une légère réduction du nombre d'érythrocytes, une légère élévation de l'azote uréique sanguin et une légère diminution du sodium et du magnésium sériques. Une femelle est décédée.</p> <p><u>50 mg/kg</u> : Un mâle et une femelle en mauvais état ont été sacrifiés (probablement par suite d'accidents posologiques).</p>
-----------------------	--------	----	-----------------------------	-------	--------	--

<sup>a</sup> Étude menée à l'aide du fosinoprilat (SQ 27 519)

**Toxicité chronique**

Espèce/ Souche	Sexe	N/Dose	Dose de fosinopril (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
Rat CD	M F	4 040	0, 25, 100 ou 400	Orale (diète)	1 an (10 M, 10 F/groupe sacrifié après 6 mois et 15 semaines après l'administration de la dose)	<u>100 et 400 mg/kg</u> : réduction légère à modérée du gain pondéral, réductions légères à modérées du poids du cœur et du foie. Légère diminution des concentrations de protéines et du calcium sériques. <u>400 mg/kg</u> : Augmentation légère à modérée de la concentration de la SGOT, très légère diminution des paramètres des érythrocytes à la semaine 13, légère augmentation de l'azote uréique sanguin et de la SGPT (passagère); légère réduction du cholestérol sérique; réduction légère à modérée de l'excrétion de protéines urinaires et élévation légère et passagère du pH urinaire. <u>Après la période post-dose</u> : augmentation du poids du cœur et réduction du poids du foie (M). Des rats ayant reçu des doses fortes ont présenté des changements oculaires de la rétine (sans anomalie histopathologique).
Chien (Beagle)	M F	66	0, 12, 50 ou 200	Orale	1 an (3 M, 3 F/groupe évalué 3 mois après la dose)	<u>12, 50 et 200 mg/kg</u> : diminution légère à modérée de la pression artérielle. <u>50 mg/kg</u> : légère diminution des protéines sériques. <u>200 mg/kg</u> : Un chien moribond a été sacrifié au jour 10 : l'animal présentait des signes de dépression et une réduction marquée du poids corporel avant d'être sacrifié, ainsi qu'une légère dilatation des tubules rénaux. On a noté aussi une augmentation marquée de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, une augmentation modérée des concentrations sériques de glucose, de la SGPT et du magnésium. Légère baisse des concentrations sériques de sodium et de potassium. Chez d'autres chiens : selles molles ou diarrhéiques, hyperplasie minime des cellules juxtaglomérulaires. Baisse des paramètres des érythrocytes (M). Légère réduction des protéines sériques et du poids spécifique de l'urine; légère augmentation de l'azote uréique sanguin et de la créatinine.

## Reproduction et tératologie

Espèce/ Souche	Nombre et sexe des animaux	Dose et posologie du fosinopril	Voie d'adminis- tration	Résultats
Rat CD	28 M, 28 F (dont 20 à 26 gravides) par groupe	Doses de 0, 15, 60 ou 240 mg/kg administrées comme suit : M – pendant 10 semaines avant l'accouplement et pendant 2 semaines durant la période d'accouplement; F – pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 13 <sup>e</sup> jour de la gestation (la moitié dans chaque groupe) ou jusqu'au 22 <sup>e</sup> jour de l'allaitement (l'autre moitié).	Orale	<u>15, 60 et 240 mg/kg</u> : réduction légère à modérée du gain de pondéral (M). <u>15 mg/kg</u> : une rate est décédée (accident posologique probable). <u>60 mg/kg</u> : deux mâles et une femelle sont décédés. <u>240 mg/kg</u> : réduction modérée de la consommation alimentaire (M) : légère augmentation du temps de formation du couple; légère réduction du sens olfactif chez les mâles F <sub>1</sub> . Treize mâles et huit femelles sont décédés (quatre décès probablement causés par des accidents posologiques).
Rat CD	24 à 28 F (dont 20 à 27 gravides) par groupe	0, 12,5, 62,5 ou 200 mg/kg, 2 f/j, à compter du jour 7 jusqu'au 16 <sup>e</sup> jour de la gestation	Orale	<u>25, 125 et 400 mg/kg par jour</u> : baisses légères à modérées du gain pondéral et de la consommation alimentaire chez les mères; légère réduction du poids du placenta et du degré d'ossification <sup>a</sup> . <u>125 mg/kg par jour</u> : un décès; malformations buccofaciales <sup>e</sup> chez une femelle; <i>situs inversus</i> chez une femelle. <u>400 mg/kg par jour</u> : cinq décès; réduction du poids corporel du fœtus et malformations buccofaciales <sup>e</sup> chez un mâle et une femelle.
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande (NWZ) <sup>c</sup>	18 F (dont 14 à 17 gravides) par groupes traité; 18 F (dont 18 gravides) et 24 F (dont 20 gravides) par groupe témoin	0, 0 (solution saline <sup>b</sup> ), 0,5, 2,5, 10, 40 ou 40 (solution saline <sup>b</sup> ) mg/kg à compter du jour 7 jusqu'au 19 <sup>e</sup> jour de gestation	Orale	<u>2,5 mg/kg</u> : un décès. <u>10 mg/kg</u> : cinq décès; embryo-fœtotoxicité <sup>d</sup> . <u>40 mg/kg</u> : douze décès; embryo-fœtotoxicité. <u>40 mg/kg (avec solution saline)</u> : quatre décès; embryo-fœtotoxicité (moindre que celle observée à la dose de 40 mg/kg administrée sans solution saline).

- <sup>a</sup> Principalement les os du crâne et les vertèbres sacrées.
- <sup>b</sup> Ces groupes ont reçu une solution saline au lieu de l'eau potable.
- <sup>c</sup> Un fœtus témoin et cinq fœtus traités par un médicament ont présenté une malformation grave. Trois de ces cinq malformations dans les groupes traités étaient des méningocèles; le fœtus témoin présentait aussi une méningocèle. On n'a pas observé de tendances dose-réponse ni aucune différence significative de l'incidence des malformations entre les fœtus témoins et les fœtus traités par le médicament.
- <sup>d</sup> Décès de l'embryon ou du fœtus. REMARQUE : La présence d'agglomérats de protéines dans les reins de la plupart des lapines décédées évoque une atteinte rénale.
- <sup>e</sup> Microstomie et micrognathie. Des malformations semblables avaient été observées antérieurement chez des rats témoins.

### **Reproduction et tératologie** (suite)

<b>Espèce/ Souche</b>	<b>Nombre et sexe des animaux</b>	<b>Dose et posologie du fosinopril</b>	<b>Voie d'adminis- tration</b>	<b>Résultats</b>
Rat CD	25 F (dont 23 à 25 gravides) par groupe	0, 10, 40 ou 160 mg/kg par jour, à compter du jour 14 de la gestation jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour de l'allaitement	Orale	10 et 40 mg/kg : Pour chacune de ces deux doses, deux décès (probablement des accidents posologiques). 160 mg/kg : Deux décès et deux sacrifices <sup>a</sup> . Réduction légère à modérée du gain pondéral et de la consommation d'aliments chez les femelles; poids corporel légèrement inférieur des nouveau-nés au moment du sevrage.

<sup>a</sup> Tous les ratons nés de ces mères étaient décédés ou sont décédés peu de temps après la parturition.

### **Études de cancérogénicité et de mutagénicité**

Les études de deux ans menées chez la souris et le rat pour évaluer des doses allant jusqu'à 400 mg/kg par jour (500 fois la dose maximale chez l'humain) n'ont pas révélé d'effet cancérogène.

Ni le fosinopril sodique ni son métabolite actif, le fosinoprilate, n'ont manifesté de pouvoir mutagène lors des essais suivants : le test d'Ames sur matériel microbien, le test de mutation directe sur lymphome de souris, le test de conversion génique mitotique. Le fosinopril n'a pas entraîné d'effet génotoxique au test *in vivo* des micronoyaux de souris ni au test cytogénétique *in vivo* sur la moelle osseuse de souris.

Dans le test cytogénétique sur cellules d'ovaires de hamsters chinois, le fosinopril a accru la fréquence des aberrations chromosomiques lorsqu'il a été mis à l'épreuve sans activation métabolique, à une concentration qui s'est révélée toxique pour les cellules. Toutefois, on n'a pas observé d'augmentation du taux d'aberrations chromosomiques aux concentrations faibles sans activation métabolique ou à toutes les concentrations en présence d'activation métabolique.

## BIBLIOGRAPHIE

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



- Med Clin North Am 72 (2): 399-425, 1988.
12. Singhvi S.M., Duchin K.L., Morrison R.A., Willard D.A., Everett D.W., Frantz M.  
Disposition of Fosinopril Sodium in Healthy Subjects  
Br J Clin Pharmacol 25 (1): 9-15, 1988.
  13. Singhvi S.M., Morrison R.A., Kripalani K.J., Dean A.V., Migdalog B.H.  
Disposition of Fosinopril Sodium (F) in Dogs and Monkeys  
Pharm Res 3 (5) (Suppl.): 152S, 1986.
  14. Sullivan P.A., Cervenka J., O'Connor D.T., Fosinopril, a Once-Daily Ace Inhibitor: Effects on Exercise Induced Changes of Blood Pressure, Plasma Norepinephrine in Essential Hypertension Cardiovasc Drugs Ther 1 (3): 294, 1987.
  15. Sullivan P.A., Dineen M., Cervenka J., O'Connor D.T.  
Effects of Fosinopril, a Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, on Resting and Exercise-Induced Changes of Blood Pressure, Hormonal Variables and Plasma Potassium in Essential Hypertension,  
Am J Hypertens 1 (Suppl.): 280S-283S, 1988.
  16. Sullivan P.A., O'Connor D.T., Dineen M.  
Comparative Effects of Fosinopril, a Once-Daily Inhibitor and Propranolol, on Blood Pressure, Plasma Potassium, and Hormonal Variables in Hypertension, Clin Res 35 (3): 449A, 1987.
  17. Swanson B.L., Stauber K.L., Alpaugh W.C., Everett D.W., Weinstein S.H.  
Effect of Renal Impairment on Fosinopril Sodium (F) and Enalapril Maleate (E) Disposition in Rats Pharmacologist 28 (3): 116, 1986.
  18. Monographie de Monopril® (comprimés de fosinopril sodique). Bristol-Myers Squibb Canada No de contrôle Inc: 152093. Date de révision : 17 février 2012.