

MONOGRAPHIE

GD-quinapril*
(chlorhydrate de quinapril)
Comprimés dosés à 5, 10, 20 et 40 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

* M.C. de Pfizer Canada inc.

DATE DE PRÉPARATION:
5 janvier 2007

GenMed, division de Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

DATE DE RÉVISION:
12 mai 2017

N° de contrôle: 204434

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
STABILITÉ ET CONSERVATION	33
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	34
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	35
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	38
BIBLIOGRAPHIE	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	49

GD-quinapril*
(chlorhydrate de quinapril)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients
Orale	Comprimés dosés à 5, 10, 20 et 40 mg	Cire de candelilla, crospovidone, gélatine, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, carbonate de magnésium, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge synthétique, bioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension artérielle

GD-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.

L'efficacité et l'innocuité de GD-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

GD-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 GD-quinapril doit être faite sous étroite surveillance médicale.

Personnes âgées (> 65 ans)

Sur l'ensemble des patients qui ont participé aux études sur le 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.

Enfants (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

GD-quinapril est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients*);
- chez les patients ayant déjà eu un œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou*);
- en concomitance avec l'association sacubitril/valsartan, en raison de l'augmentation du risque d'œdème angioneurotique;
- 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 PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et EFFETS INDÉSIRABLES*);

- chez les femmes qui allaitent (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**);
- en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients atteints :
 - de diabète (type 1 ou 2);
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²);
 - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L);
 - d'insuffisance cardiaque congestive qui sont aussi hypotendus (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments contenant de l'aliskirène et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**);
- en concomitance avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints :
 - de diabète et présentant des lésions des organes cibles;
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²);
 - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L);
 - d'insuffisance cardiaque congestive qui sont aussi hypotendus (*voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**);
- chez les patients atteints d'une maladie héréditaire comme une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp, étant donné que GD-quinapril contient du lactose (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance**).

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 GD-quinapril.

Généralités

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 le 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 GD-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-4 (dipeptidyl peptidase 4), comme la sitagliptine, ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre 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, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice versa (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique imputable ou non 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 densité 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.

Système cardiovasculaire

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Double inhibition du système rénine-angiotensine : Des données indiquent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (comme GD-quinapril) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'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 aiguë, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). L'emploi de GD-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 GD-quinapril, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les antagonistes 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. L'emploi de cette association doit se limiter à certains cas bien définis et

s'accompagner d'une surveillance étroite de la fonction rénale et de la kaliémie (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Hypotension

Une hypotension symptomatique est présente parfois après l'administration 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 GD-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 GD-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 GD-quinapril, de diminuer le traitement diurétique concomitant ou de prendre ces deux mesures à la fois.

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.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperkaliémie

On a observé une élévation de la kaliémie (> 5,7 mmol/L) chez environ 2 % des patients traités par le 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 comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'emploi concomitant de médicaments pour le traitement d'une hypokaliémie, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés de sel à base de potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie. En raison du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé de faire preuve de prudence lorsqu'on amorce un traitement concomitant et de surveiller étroitement la kaliémie du patient (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Hyperkaliémie, EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents augmentant la kaliémie, Produits contenant du triméthoprim*).

Hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIHAD)

Des cas de SIHAD et d'hyponatrémie subséquente ont été observés chez certains patients traités par d'autres inhibiteurs de l'ECA. Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de sodium sérique chez les personnes âgées et les autres patients à risque d'hyponatrémie.

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.

Hématologie

Neutropénie et agranulocytose

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

Fonction hépatique

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 le quinapril (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Lorsqu'un patient traité par GD-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 GD-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 donc de faire preuve de prudence avec l'emploi de GD-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.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dont la dialyse était effectuée à travers des membranes à débit rapide (p. ex., polyacrylonitrile [PAN]) alors qu'ils recevaient un

traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. On doit cesser la dialyse immédiatement en présence de symptômes tels que des nausées, des crampes abdominales, des sensations de brûlure, un œdème angioneurotique, un essoufflement et une hypotension grave. 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 un inhibiteur de l'ECA.

Réactions nitritoïdes causées par l'injection de sels d'or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (p. ex., aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont GD-quinapril (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Système nerveux

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.

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

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

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 GD-quinapril doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.**)

Appareil respiratoire

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 quinapril. Il faut prendre en considération la toux causée par les inhibiteurs de l'ECA dans le diagnostic différentiel de ce trouble.

Sensibilité et résistance

Comme le lactose fait partie des ingrédients de GD-quinapril, ce dernier ne doit pas être administré aux patients qui sont atteints d'une maladie héréditaire comme une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en lactase de Lapp (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Populations particulières

Femmes enceintes

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 de GD-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.

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 demeure 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 de quinapril atteignant 300 mg/kg par jour (180 fois la dose quotidienne 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 ≥ 25 mg/kg par jour, 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 ≤ 100 mg/kg par jour (60 fois la dose quotidienne maximale recommandée en médecine humaine) (*voir TOXICOLOGIE*, tableau 4).

Femmes qui allaitent

Des traces d'inhibiteurs de l'ECA ont été trouvées dans le lait maternel. L'emploi de GD-quinapril est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Enfants (< 18 ans)

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

Personnes âgées (> 65 ans)

Sur l'ensemble des patients qui ont participé aux études sur le 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Hématologie : Une surveillance périodique de la numération leucocytaire doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de collagénose vasculaire et/ou de maladie rénale (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie et agranulocytose**).

Hyperkaliémie : Les patients atteints d'insuffisance rénale ou de diabète ou qui prennent des médicaments pour traiter l'hypokaliémie peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie. Le taux de potassium sérique doit être mesuré régulièrement (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperkaliémie**).

Hyponatrémie : (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION**, **Système endocrinien et métabolisme**, **Hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [SIHAD]**).

Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de sodium sérique chez les personnes âgées et les autres patients à risque d'hypotrénamie.

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 chez 2 % des sujets traités par le quinapril en monothérapie. Ces augmentations étaient plus susceptibles d'être présentes dans les cas traités par GD-quinapril et un diurétique que chez ceux traités seulement par GD-quinapril (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction rénale**, **Insuffisance rénale**). 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 chez 11 % et 8 %, respectivement, des cas traités par le quinapril. La plupart de ces patients prenaient aussi des diurétiques avec ou sans digitaliques. L'emploi de GD-quinapril doit comprendre une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Foie : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées chez des patients traités par GD-quinapril. Lorsqu'un patient traité par GD-quinapril présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, on doit procéder à la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute autre exploration jugée nécessaire. Au besoin, on doit envisager l'arrêt du traitement par GD-quinapril. Dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes, il faut réaliser une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et surveiller étroitement la réponse du patient et les effets métaboliques du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction hépatique**, **Personnes souffrant d'insuffisance hépatique**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Hypertension artérielle

La monothérapie par le chlorhydrate de quinapril a fait l'objet d'une étude d'innocuité chez 2 005 sujets hypertendus, dont 313 personnes âgées, ayant participé à des essais cliniques contre

placebo. Les effets indésirables n'ont pas été plus fréquents chez les personnes âgées que chez les autres sujets traités aux mêmes posologies quotidiennes. Le 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, Système cardiovasculaire, Hypotension*).

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 le 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. Dans les essais cliniques contrôlés, 525 d'entre eux ont participé à une étude d'innocuité. Les fréquences des effets indésirables ont été semblables dans 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale*). Des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été observés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension*). 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 $\geq 0,5$ % de tous les sujets, les 2 005 sujets hypertendus traités par le quinapril en monothérapie et les 525 sujets insuffisants cardiaques traités par le quinapril en traitement adjuvant.

**Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés chez
 ≥ 0,5 % de tous les sujets, hypertendus ou insuffisants cardiaques
 (indépendamment de la relation causale)
 (Page 1 de 2)**

	Hypertension¹ % de patients (N = 2 005)	Insuffisance cardiaque congestive² % de 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
Œdème périphérique	0,9	1,5
Œdème 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 Quinapril en monothérapie

2 Quinapril comme adjuvant à des diurétiques et/ou à des digitaliques

**Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés chez
≥ 0,5 % de tous les sujets, hypertendus ou insuffisants cardiaques
(indépendamment de la relation causale)**

(Page 2 de 2)

	Hypertension¹ % de patients (N = 2 005)	Insuffisance cardiaque congestive² % de 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 Quinapril en monothérapie

2 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, frissons, déshydratation, œdème de la face, prise de poids;
- Appareil cardiovasculaire :** flutter auriculaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, vasodilatation, tachycardie ventriculaire;
- Appareil digestif :** anorexie, selles sanguinolentes, constipation, hémorragie gastro-intestinale, œdème de la langue;
- Hématologie :** agranulocytose, anémie, y compris l'anémie hémolytique;
- Système nerveux :** amnésie, anxiété, arthralgie, confusion;
- Appareil locomoteur :** arthrite;
- Appareil respiratoire :** asthme, enrouement;
- Peau et annexes :** dermatite, eczéma, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire;
- Appareil génito-urinaire :** dysurie, dysfonction rénale, polyurie;
- Sens classiques :** acouphène;
- Anomalies dans les résultats d'examens de laboratoire :** hyperazotémie, augmentation du taux d'azote uréique dans le sang, hématurie, hyperglycémie, diminution de la numération leucocytaire.

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;
- Maladies congénitales et génétiques** affections fœtales et néonatales, notamment anurie, hypotension, oligoamnios, hypoplasie crânienne, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort (*voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes*);
- Appareil digestif :** flatulence, pancréatite*;
- Hématologie :** thrombopénie;

Téguments : alopecie*, dermatite exfoliative*, pemphigus*;
Appareil génito-urinaire : infection des voies urinaires;
Autres : arthralgie, œdème (périphérique et généralisé), anémie hémolytique*.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
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 de GD-quinapril.
Agents augmentant la kaliémie	---	Étant donné que le 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 triamterène ou l'amiloride, les suppléments potassiques et les autres médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique doivent être administrés 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	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'administration d'un inhibiteur de l'ECA avec un médicament contenant de l'aliskirène est déconseillée en raison du risque accru d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale.	L'emploi de GD-quinapril en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints : <ul style="list-style-type: none"> • de diabète (type 1 ou 2); • d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²); • d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L); • d'insuffisance cardiaque congestive qui sont aussi hypotendus. Cette association est déconseillée chez les autres patients (<i>voir</i> CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine).

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'administration d'un inhibiteur de l'ECA avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est déconseillée en raison du risque accru d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale.	L'emploi de GD-quinapril en concomitance avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients atteints : <ul style="list-style-type: none"> • de diabète et présentant des lésions des organes cibles; • d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²); • d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L); ou • d'insuffisance cardiaque congestive qui sont aussi hypotendus. Cette association est déconseillée chez les autres patients (<i>voir</i> CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine</u>).
Antidiabétiques (p. ex., insuline, hypoglycémiantes oraux, sitagliptine)	EC	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 hypoglycémiantes par voie orale. Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la DPP-4 peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique.	Une surveillance étroite des patients diabétiques est nécessaire (<i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie et diabète</u>). La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-4, ou vice versa (<i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou</u>).
Agents antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide, le méthotrexate et les inhibiteurs de la mTOR (p. ex., temsirolimus, évérolimus)	E, EC	Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR 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 prennent déjà un inhibiteur de la mTOR, ou vice versa (<i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou</u>).

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
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 GD-quinapril en interrompant le traitement diurétique ou en augmentant l'apport de sel (sauf chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque) avant de commencer le traitement par GD-quinapril. S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de GD-quinapril doit être diminuée en conséquence et le patient, gardé sous étroite observation pendant quelques heures après la première dose et jusqu'à ce que sa tension artérielle se soit stabilisée (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système cardiovasculaire</u>, Hypotension et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</i>).
Sels d'or	E	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont GD-quinapril (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire</u>, Réactions nitritoïdes causées par l'injection de sels d'or</i>).	
Lithium	EC	Comme tous les autres médicaments qui favorisent l'élimination du sodium, GD-quinapril peut diminuer l'élimination du lithium.	Si l'on doit prescrire des sels de lithium en même temps que GD-quinapril, la lithémie doit être soigneusement contrôlée.
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre	---	Les patients qui prennent un inhibiteur de l'endopeptidase neutre 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 l'endopeptidase neutre, ou vice versa (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités</u>, Œdème angioneurotique de la tête et du cou</i>).

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	EC	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. Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril.	Il faut surveiller la fonction rénale périodiquement chez les patients recevant du quinapril et un AINS.
Autres antihypertenseurs	EC	Les antihypertenseurs qui provoquent la sécrétion de rénine (tels que les diurétiques) augmentent l'effet antihypertensif de GD-quinapril.	
Sirolimus (agent immuno-suppresseur inhibiteur de la mTOR)	EC	Les receveurs d'organe qui prennent en concomitance du sirolimus 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 traités par le sirolimus, ou vice versa (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique de la tête et du cou</i>).
Tétracycline	---	L'emploi concomitant de tétracycline et 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 de GD-quinapril et de tétracycline ou d'autres médicaments ayant des interactions avec le magnésium.
Produits contenant du triméthoprim (sulfaméthoxazole/triméthoprim)	E	Chez les patients âgés ou ceux qui présentent une atteinte rénale, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et de l'association sulfaméthoxazole/triméthoprim a été associée à des cas d'hyperkaliémie grave, laquelle est probablement due aux effets hyperkaliémisants du triméthoprim.	La prudence et une surveillance adéquate de la kaliémie s'imposent lorsqu'on administre le quinapril en concomitance avec des produits qui contiennent du triméthoprim.

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

Légende : E = Exposé; ECR = Étude de cohorte rétrospective; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Le taux et le degré d'absorption du quinapril diminuent modérément (d'environ 25 à 30 %) quand les comprimés GD-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.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été démontré.

Effets du médicament sur le style de vie

Aucun effet de cette nature n'a été relevé.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie de GD-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 GD-quinapril peuvent aussi nécessiter une adaptation posologique.

Monothérapie

La dose initiale de GD-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 ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, 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 GD-quinapril seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'adjonction du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose de GD-quinapril.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après la dose initiale de GD-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 GD-quinapril, en vue de diminuer le risque de réaction hypotensive (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension*). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 5 mg de GD-quinapril avec étroite surveillance médicale pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la pression artérielle. On adaptera ensuite graduellement la posologie de GD-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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes au cours de**

la dialyse, pour l'utilisation chez les patients en hémodialyse. Le quinapril doit être administré les jours où le patient ne subit pas de dialyse.

Réduire la dose initiale conformément aux directives ci-dessous :

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose initiale maximale recommandée (mg)
> 60	10
30 à 60	5
10 à 30	2,5
< 10	Données insuffisantes pour recommander une dose

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

Posologie pour les personnes âgées (> 65 ans) : La dose initiale de GD-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

GD-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 GD-quinapril, car il y a eu des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive (*voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension*).

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 GD-quinapril. La kaliémie est aussi à surveiller (*voir MISES EN GARDE ET 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 ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, 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 GD-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 GD-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 GD-quinapril chez les patients dont la clairance de créatinine est < 10 mL/min. Lorsque le patient tolère bien la première dose, on peut administrer GD-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*).

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage de quinapril. Les manifestations cliniques les plus probables consisteraient en des symptômes imputables à une 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

GD-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 désestérifié 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 MISES EN GARDE ET 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 le 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 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.

Pharmacodynamie

Hypertension

L'administration 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 tension artérielle qu'une seule prise par jour, avec la même dose totale quotidienne. Pendant le traitement de longue durée, l'effet antihypertensif du 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, de la filtration glomérulaire ou de 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 quinapril est administré en association avec des diurétiques thiazidiques, les effets antihypertensifs sont à peu près additifs.

Insuffisance cardiaque congestive

Le 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 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 le quinapril a amélioré l'endurance à l'effort.

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

Pharmacocinétique

Après l'administration de GD-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 déstérifié 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 de GD-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 aux 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 désestérification du quinapril.

Le taux et le degré d'absorption du quinapril diminuent modérément (d'environ 25 à 30 %) quand les comprimés de GD-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.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

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

Race

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

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de **GD-quinapril** (chlorhydrate de quinapril) se présentent comme suit :

GD-quinapril à 5 mg : Dosés à 5 mg de quinapril. Comprimés bruns, pelliculés, de forme elliptique, marqués en creux de l'inscription « PD 527 » sur une face et sur l'autre, du chiffre « 5 ». Flacons de 90 comprimés.

GD-quinapril à 10 mg : Dosés à 10 mg de quinapril. Comprimés bruns, pelliculés, de forme triangulaire, marqués en creux de l'inscription « PD 530 » sur une face et sur l'autre, du chiffre « 10 ». Flacons de 90 comprimés.

GD-quinapril à 20 mg : Dosés à 20 mg de quinapril. Comprimés bruns, pelliculés, de forme ronde, marqués en creux de l'inscription « PD 532 » sur une face et sur l'autre, du chiffre « 20 ». Flacons de 90 comprimés.

GD-quinapril à 40 mg : Dosés à 40 mg de quinapril. Comprimés bruns, pelliculés, de forme elliptique, marqués en creux de l'inscription « PD 535 » sur une face et sur l'autre, du chiffre « 40 ». Flacons de 90 comprimés.

Composition

Les comprimés de GD-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 : cire de candelilla, crospovidone, gélatine, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, carbonate de magnésium, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge synthétique et bioxyde de titane.

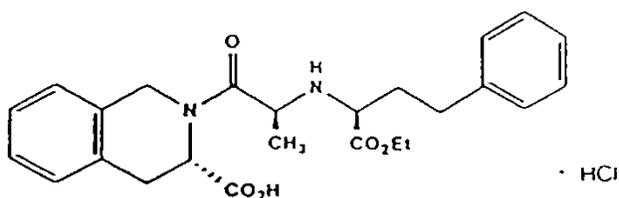
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

- Dénomination commune :** 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

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 : Solvant % Solubilité (%) p/v à la température ambiante

Eau	> 10
N HCl 0,1	> 10
Méthanol	> 5
Éthanol à 95 %	> 5
Acétone	> 5
Chloroforme	> 5
PEG 400	> 10
Propylèneglycol	> 10

Constantes de dissociation :
 $pK_{a1} = 2,8$
 $pK_{a2} = 5,4$

Coefficients de partage :

<u>Moven (tampon aqueux)</u>	<u>Log-P</u>
N HCl 0,1	0,86
Tampon de phosphate 0,05M, pH 2,5	0,68
Tampon de phosphate 0,05M, pH 4,0	1,35
Tampon de phosphate 0,05M, pH 7,4	0,33

Point de fusion : Fusion avec décomposition à une température de 108 à 115°C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

Tableau 2 : 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 3 à 7 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 8 récapitule les résultats des études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate, principal métabolite actif du quinapril.

Tableau 3 : 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 1200 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 \geq 250 mg/kg; 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.p.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.p.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 \geq 125 mg/kg, augmentations des granules de rénine dans les cellules JG; hypertrophie et hyperplasie de l'AJG. DMT entre 25 et 125 mg/kg.

¹ TV = Témoins recevant le véhicule; TNT = Témoins non traités. ² DMT = Dose maximale tolérée.

Tableau 4 : 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	orale	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	orale	TV, 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.

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

² TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule.

Tableau 5 : 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		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 F ₁ 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.
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; maternotoxicité et fœtotoxicité aux doses > 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 jour 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 6 : 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>	≤ 10 000 µg par boîte de Pétri	Non cytotoxique.
	b) Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	625 à 10 000 µg par boîte de Pétri	Négatif, avec ou sans activation métabolique.
2) In vitro	a) Cytotoxicité initiale	≤ 44 300 µg/mL	Cytotoxique à ≥ 1400 µg/mL.
	b) Essai de mutation ponctuelle dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	175 à 1400 µg/mL	Négatif, sans manifestation d'action directe ni d'activité promutagène.
<u>Cytogénétique</u>			
1) In vitro	a) Cytotoxicité initiale	≤ 44 300 µg/mL	Cytotoxique aux concentrations > 700 µg/mL.
	b) Essai d'échange de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	10,94 à 1400 µg/mL	Pas d'augmentation de l'échange de chromatides sœurs à des doses de toxicité limitée ≤ 700 µg/mL, en présence d'activation métabolique ou ≤ 1400 µg/mL en l'absence d'activation métabolique.
2) In vitro	a) Cytotoxicité initiale	≤ 2700 µg/mL	Cytotoxique à ≥ 1200 µg/mL.
	b) Essai d'aberration chromosomique structurale dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	800 à 1800 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 1430 µg/kg	Non clastogène; pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux.

Tableau 7 : Études de carcinogénicité ayant porté sur le quinapril

Espèce	Durée (en 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.

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

Tableau 8 : Études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate

Espèce	Durée (en 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, 1000	Pas de mort; DMT > 1000 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 > 400 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique.
Chien	Doses croissantes	1	i.v.	croissante de 1 à 240	Pas de mort; DMT > 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. Pas de mort imputée au médicament, ni de signes cliniques; diminution du poids du cœur.
Rat	4	10	i.v.	TV, 20, 100, 200	
Chien	2	1	i.v.	TV, 10, 50, 100	Accélération sporadique de la fréquence cardiaque.
Chien	4	3	i.v.	TV, 10, 50, 100	Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique. Hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG.

¹ TV = Témoins recevant le véhicule; DMT = Dose maximale tolérée; AJG = appareil juxtaglomérulaire

C. Études de génotoxicité

Test		Doses	Résultats
<u>Mutagenicité</u>			
1) In vitro	a)	Cytotoxicité initiale chez <i>Salmonella</i>	Non cytotoxique.
	b)	Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	
		≤ 1200 µg par boîte de Pétri	
		75 à 1200 µg par boîte de Pétri	Négatif, avec ou sans activation métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

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 With 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 on 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. Quinapril: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991;41:378-399.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

GD-quinapril (comprimés de chlorhydrate de quinapril)

Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre GD-quinapril et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de GD-quinapril. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-leur s'ils disposent de nouveaux renseignements sur GD-quinapril.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Tension artérielle élevée (hypertension)

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

Insuffisance cardiaque congestive

GD-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 :

GD-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 médicinal, 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 GD-quinapril tous les jours même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas GD-quinapril si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de quinapril ou à l'un des ingrédients non médicinaux 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; veillez 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 prenez Entresto (sacubitril/valsartan), car le risque de réaction allergique grave causant une enflure du visage ou de la gorge (œdème angioneurotique) augmente lorsqu'on utilise ce médicament en même temps que GD-quinapril;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir; la prise de GD-quinapril pendant la grossesse peut nuire au fœtus et même causer sa mort;
- vous allaitez, car GD-quinapril passe dans le lait maternel;
- vous faites de l'hypertension rénovasculaire (forme d'hypertension touchant les vaisseaux sanguins qui se rendent aux reins);
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, et présentez l'une des affections suivantes :
 - diabète,
 - maladie des reins,
 - taux élevé de potassium dans le sang,
 - insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'hypotension
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament employé pour abaisser votre tension artérielle, ou un autre inhibiteur de l'ECA et présentez l'une des affections suivantes :
 - diabète avec lésion des organes cibles,
 - maladie des reins,
 - taux élevé de potassium dans le sang,
 - vous faites de l'insuffisance cardiaque congestive accompagnée d'hypotension;

On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui se termine par « SARTAN ».

- vous souffrez d'une maladie héréditaire rare parmi les suivantes :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - malabsorption du glucose-galactose

Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de GD-quinapril.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de quinapril

Les ingrédients non médicinaux :

Cire de candelilla, crospovidone, gélatine, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, carbonate de magnésium, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge synthétique et bioxyde de titane.

La présentation :

Comprimés; 5, 10, 20, 40 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

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

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT de prendre GD-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'aphérèse 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 prenez un antibiotique contenant du triméthoprime;
- 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 inhibiteur de l'endopeptidase neutre. L'emploi d'un tel agent avec GD-quinapril est déconseillé;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un autre inhibiteur de l'ECA (en plus de GD-quinapril). L'emploi de GD-quinapril avec l'un ou l'autre de ces médicaments est déconseillé;
- vous prenez des médicaments contre le cancer (temsirrolimus, 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 GD-quinapril, en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments peut accroître le risque de réactions allergiques.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez GD-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 GD-quinapril.

Conduite automobile et utilisation de machines : Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de GD-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 GD-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 GD-quinapril :

- Agents qui accroissent la concentration de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium, les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner) ou l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime
- Alcool
- Allopurinol utilisé pour traiter la goutte
- Anticancéreux (p. ex., cyclophosphamide, méthotrexate, temsirolimus et évérolimus)
- Médicaments antirejet, comme le sirolimus (Rapamune)
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments administrés par voie orale (p. ex., metformine, gliptines, sulfonylurées)
- Médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau), médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex., Rasilez), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autre inhibiteur de l'ECA (en plus de GD-quinapril)
- Sels d'or employés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde
- 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)
- Tétracycline (un type d'antibiotique)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Posologie habituelle chez l'adulte :

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 :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés GD-quinapril, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements, mal de tête, troubles du sommeil
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux, congestion et écoulement nasal
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Douleur abdominale, diarrhée, indigestion, nausées, vomissements
- Douleur au dos

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 GD-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 MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		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, y compris l'œdème angioneurotique : 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		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
	Tachycardie : battements cardiaques rapides		√	
	Œdème : enflure des mains, des chevilles et des pieds		√	
Rare	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
	Douleur à la poitrine, crise cardiaque			√
	Essoufflement	√		
	Toux accompagnée de crachats de sang			√
	Présence de composés de l'azote dans le sang (azotémie) : fréquence cardiaque élevée, tension artérielle élevée, fatigue, confusion, tête légère, étourdissements, réduction du volume d'urine			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Gardez GD-quinapril hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

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 à 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 :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - 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

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, GenMed, division de Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

GenMed, division de Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision: 12 mai 2017