

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-TRANDOLAPRIL

Capsules de trandolapril à
0,5 mg, à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

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

**DATE DE PRÉPARATION :
6 décembre 2019**

Numéro de contrôle de la soumission : 233910

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 | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 12 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 16 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 23 |
| SURDOSAGE | 25 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 25 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 29 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 29 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 31 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 31 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 32 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 34 |
| TOXICOLOGIE | 38 |
| RÉFÉRENCES | 42 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 43 |

Pr APO-TRANDOLAPRIL

Capsules de trandolapril à

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---------------------------------------|--|
| orale | capsule 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg | Lactose anhydre, oxyde de fer noir, D & C jaune 10 (seulement pour 4 mg), FD & C bleu 1, FD & C rouge 40, FD & C jaune 6 (seulement pour 1 mg), gélatine, oxyde de fer jaune hydroxyde, gomme laque, l'hydroxyde de potassium, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, solution d'ammoniaque forte et dioxyde de titane. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) est indiqué aux fins suivantes :

- **Traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.** Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

L'innocuité et l'efficacité de trandolapril chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; son utilisation dans ces cas n'est donc pas recommandée.

- **Traitement après un infarctus aigu du myocarde** chez des patients cliniquement stables présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche, avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque, pour améliorer la survie et réduire les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque.

On n'a pas pour l'instant assez d'expérience dans le traitement de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (catégorie IV de la New York Heart Association [NYHA]), immédiatement après un infarctus du myocarde.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Bien que l'expérience clinique n'ait pas établi de différences entre la réponse des patients âgés (≥ 65 ans) et celle des patients plus jeunes (< 65 ans), on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de trandolapril chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation d'APO-TRANDOLAPRIL au sein de cette population de patients n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) est contre-indiqué :

- Chez les patientes qui sont enceintes, ou qui envisagent une grossesse ou sont aptes à procréer et n'utilisent pas de méthode de contraception efficace (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).
- Chez les patientes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**).
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou des composants du récipient, ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Pour obtenir une liste complète, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Chez les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke (angio-œdème) associé à l'administration d'un inhibiteur de l'ECA.
- Chez les patients atteints d'œdème de Quincke (angio-œdème) héréditaire ou idiopathique.
- En association avec le sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke (angio-œdème). Ne pas instaurer APO-TRANDOLAPRIL avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas du passage d'APO-TRANDOLAPRIL au schéma sacubitril/valsartan, ne pas instaurer le schéma sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose d'APO-TRANDOLAPRIL. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke (angio-œdème)** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).
- En association avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients atteints des affections suivantes :
 - diabète sucré (type 1 ou type 2)
 - insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²)
 - hyperkaliémie (> 5,0 mmol/L) ou
 - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension
 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA]**; **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, Insuffisance rénale**; **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3).

- Chez les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Autre, Lactose**).
- Patients ayant des épisodes d'hypotension ou d'instabilité hémodynamique.
- Patients atteints d'une sténose bilatérale de l'artère rénale avec anomalies hémodynamiques importantes ou d'une sténose grave de l'artère rénale en cas de rein unique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

Les inhibiteurs de l'ECA, lorsqu'ils sont employés pendant la grossesse, peuvent causer des lésions au fœtus, voire même entraîner sa mort. Quand une grossesse est constatée, ou si une patiente envisage une grossesse, on doit arrêter le plus tôt possible le traitement par APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes**).

Généralités

Capacité de manœuvrer de la machinerie lourde

Selon la sensibilité des patients, la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer de la machinerie lourde peut être affaiblie, particulièrement durant la prise des premières doses du médicament.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

Une hypotension symptomatique est apparue après l'administration de trandolapril habituellement après la première ou la deuxième dose ou après l'augmentation de la dose. Cette réaction est plus probable chez les patients qui présentent une déplétion volumique et sodique par suite d'un traitement diurétique, d'un régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, une chute tensionnelle excessive peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). En raison du risque de chute tensionnelle chez ces patients, on doit instaurer le traitement par APO-TRANDOLAPRIL sous surveillance médicale étroite. On les suivra attentivement pendant les premières semaines du traitement et chaque fois qu'on augmente la dose d'APO-TRANDOLAPRIL. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, avec ou sans insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une hypotension excessive et a été associé à une oligurie et (ou) à une azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort.

En cas d'hypotension, on doit placer le patient en position couchée et, si cela est nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère n'est pas une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament que le patient peut habituellement reprendre sans difficulté une fois que la tension artérielle a augmenté par suite de l'augmentation de la volémie. On doit toutefois envisager de réduire la dose d'APO-TRANDOLAPRIL et (ou) celle du diurétique administré de façon concomitante.

Si l'hypotension apparaît chez des patients traités après un infarctus aigu du myocarde, on doit songer à interrompre l'administration de APO-TRANDOLAPRIL (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament durant les études cliniques, Traitement après un infarctus aigu du myocarde et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Traitement après un infarctus aigu du myocarde**).

Sténose de l'aorte

Théoriquement, on pourrait craindre que les patients atteints d'une sténose de l'aorte présentent un risque particulier d'insuffisance coronarienne quand ils reçoivent des vasodilatateurs.

Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Des données montrent que l'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA, comme trandolapril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et d'aliskirène fait augmenter le risque d'hypotension, de syncope, d'accident cérébrovasculaire, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2), d'une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5,0 mmol/L) et (ou) d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension. Par conséquent, l'emploi d'APO-TRANDOLAPRIL en concomitance avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris APO-TRANDOLAPRIL, avec d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), tels que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) et les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandé chez quelque patient que ce soit, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie. (Voir **CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.)

Si le recours à une double inhibition est absolument nécessaire, elle ne doit être administrée que sous la surveillance d'un spécialiste, et la fonction rénale, les électrolytes et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et fréquente. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique est contre-indiquée. (Voir **CONTRE-INDICATIONS**.)

Pour obtenir des renseignements additionnels, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

Oreille/nez/gorge

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé une toux sèche et persistante, qui ne disparaît habituellement qu'à l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose de trandolapril. On doit donc tenir compte de cette possibilité dans le diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien/métabolisme

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

On a observé des augmentations de la kaliémie chez les patients hypertendus, particulièrement chez ceux qui étaient atteints d'insuffisance rénale. Au cours des essais cliniques, des augmentations de la kaliémie (limite supérieure de la plage normale à 5,0 mmol/L) ont été observées chez environ 2,2 % des patients qui prenaient trandolapril; dans la plupart des cas, la kaliémie s'est normalisée malgré le maintien du traitement. L'hyperkaliémie n'a entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient hypertendu. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré, l'utilisation concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments pouvant entraîner une augmentation du potassium sérique (diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques, succédanés de sel renfermant du potassium) et (ou) un dysfonctionnement ventriculaire gauche à la suite d'un infarctus du myocarde, ou l'utilisation concomitante d'autres substances actives associées à une augmentation du potassium sérique (p. ex., le co-trimoxazole, également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose

L'agranulocytose et l'aplasie médullaire ont été liées aux inhibiteurs de l'ECA. Le risque de neutropénie semble être lié à la dose et au type d'inhibiteur de l'ECA et dépendre de l'état clinique du patient. Ces réactions sont plus fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale, particulièrement en présence de collagénose vasculaire. L'expérience actuelle de l'utilisation de trandolapril indique que leur incidence est rare. Il faut songer à effectuer la surveillance périodique du nombre de globules blancs et de la protéinurie, spécialement chez les patients qui présentent une collagénose vasculaire (p. ex., lupus érythémateux et sclérodermie), particulièrement si elle est associée à une insuffisance rénale et au traitement concomitant, surtout par les corticostéroïdes et les antimétabolites. Ces effets sont réversibles après l'arrêt du traitement par un inhibiteur de l'ECA.

Foie/voies biliaires/pancréas

Insuffisance hépatique

On doit utiliser APO-TRANDOLAPRIL avec prudence chez les patients qui présentent des anomalies hépatiques. Chez ces patients, on doit procéder aux épreuves de la fonction hépatique avant d'administrer le médicament et surveiller de près la réponse au traitement et ses effets métaboliques.

On a signalé des cas d'hépatite (hépatocellulaire et ou cholestatique) ainsi que des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et (ou) de bilirubine sérique pendant le traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, ces problèmes ont disparu à l'arrêt du traitement.

On a observé des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et (ou) de bilirubine sérique pendant le traitement par trandolapril (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Si un patient qui reçoit APO-TRANDOLAPRIL présente des symptômes inexplicables, en particulier pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de procéder à toute la série des épreuves de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. On doit songer à interrompre le traitement par APO-TRANDOLAPRIL si besoin est (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Système immunitaire

Œdème de Quincke (angio-œdème)

On a signalé l'apparition d'un œdème de Quincke (angio-œdème) chez des patients qui prenaient des inhibiteurs de l'ECA, y compris trandolapril. L'œdème de Quincke associé à une atteinte laryngée peut être fatal. En présence d'un stridor laryngé ou d'un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, on doit interrompre immédiatement l'administration d'APO-TRANDOLAPRIL, assurer au patient les soins médicaux pertinents et le maintenir sous surveillance étroite jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'enflure est limitée au visage et aux lèvres, elle disparaît en général sans traitement. Quand elle atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies respiratoires, on doit administrer sans tarder le traitement pertinent (y compris, entre autres, l'injection par voie sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL de solution d'épinéphrine à 1:1 000) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke non liés au traitement par des inhibiteurs de l'ECA peuvent courir un risque plus élevé d'œdème de Quincke quand ils reçoivent un médicament de cette classe (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

On a signalé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA est plus élevée chez les personnes de race noire que chez les personnes des autres races.

Le risque d'œdème de Quincke peut être plus élevé chez les patients traités en concomitance par un inhibiteur de la mTOR (p. ex., le sirolimus, l'évérolimus, le temsirolimus) ou par un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (EPN). La prudence s'impose à l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients prenant déjà un inhibiteur de la mTOR ou de l'EPN, ou l'inverse (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**). Ne pas instaurer APO-TRANDOLAPRIL avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas du passage d'APO-TRANDOLAPRIL au schéma sacubitril/valsartan, ne pas instaurer le schéma sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose d'APO-TRANDOLAPRIL. (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament**).

On a également signalé un angio-œdème intestinal chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, il n'y avait pas d'antécédents d'angio-œdème facial et les taux de C1 estérase étaient normaux. L'angio-œdème a été diagnostiqué notamment par échographie ou tomодensitométrie abdominales ou lors d'une intervention chirurgicale, et les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA. Il faut donc tenir compte de l'angioœdème intestinal lors du diagnostic différentiel chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA qui présentent des douleurs abdominales.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en danger la vie de patients recevant des inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces patients, on a évité ces réactions en suspendant temporairement, pendant au moins 24 heures, l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA. Elles sont toutefois réapparues avec la reprise par inadvertance du traitement.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

Des réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger ont été observées chez des patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des LDL par le sulfate de dextran. Ces réactions ont été évitées en suspendant temporairement l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA avant chaque séance d'aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez les patients dont la dialyse est effectuée au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex., en polyacrylonitrile [PAN]) et qui reçoivent un inhibiteur de l'ECA de façon concomitante. On doit interrompre sans tarder la dialyse en cas d'apparition de symptômes, comme les nausées, les crampes abdominales, une sensation de brûlure, l'œdème de Quincke (angio-œdème), l'essoufflement et l'hypotension grave. Les antihistaminiques ne soulagent pas ces symptômes. On doit alors songer à utiliser une autre sorte de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Autre

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Par conséquent, les patients atteints de maladies héréditaires rares telles qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament (voir **CONTREINDICATIONS**).

Réactions nitritoïdes

Or : De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et qui recevaient un inhibiteur de l'ECA, y compris trandolapril, en concomitance (voir **INTERACTIONS**).

MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

L'effet hypotenseur de certains anesthésiques par inhalation peut être accentué par les inhibiteurs de l'ECA. Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents entraînant l'hypotension, APO-TRANDOLAPRIL inhibe la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. On peut corriger une hypotension imputable à ce mécanisme au moyen d'une recharge volumique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3**, Anesthésiques par inhalation).

Reins

Insuffisance rénale

En raison de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), on a observé des altérations de la fonction rénale chez les sujets sensibles. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme ceux qui sont atteints de sténose bilatérale de l'artère rénale, de sténose unilatérale de l'artère rénale en cas de rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à l'oligurie, à l'azotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque. Une protéinurie peut survenir, particulièrement chez les patients ayant une insuffisance rénale préexistante ou à des doses relativement fortes d'inhibiteurs de l'ECA.

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, y compris trandolapril, et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **CONTREINDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 3**).

L'utilisation d'APO-TRANDOLAPRIL doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA aux femmes enceintes peut entraîner des lésions morbides, voire mortelles chez le fœtus ou le nouveau-né. Quand une grossesse est constatée, ou si une patiente envisage de devenir enceinte, on doit arrêter le plus tôt possible le traitement par APO-TRANDOLAPRIL. APO-TRANDOLAPRIL est contre-indiqué durant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des lésions chez le fœtus et le nouveau-né, notamment l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. L'oligoamnios a également été signalé et est probablement lié à une diminution de la fonction rénale du fœtus. Dans ces cas,

l'oligoamnios était associé à des contractions des membres du fœtus, à des déformations crâniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire.

On a aussi signalé des naissances prématurées, des cas de persistance du canal artériel et autres malformations cardiaques, ainsi que des malformations neurologiques chez des nourrissons exposés aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, qui visera à détecter l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on veillera particulièrement à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Il peut être nécessaire de procéder à l'exsanguino-transfusion ou à la dialyse pour inverser l'hypotension et (ou) compenser l'insuffisance rénale. L'expérience sur ces interventions reste toutefois limitée et n'a pas été associée à un bienfait clinique important.

On ignore si l'hémodialyse permet d'éliminer le trandolapril ou le trandolaprilat de l'organisme.

Données chez l'animal

Chez le rat, on a observé une augmentation de l'incidence d'anomalies mineures (dilatation du bassinnet du rein et des uretères) par rapport aux valeurs témoins à la dose de 1 000 mg/kg/jour.

L'incidence de cavitation du bassinnet du rein et de dilatation des uretères était augmentée aux doses de 10 et de 100 mg/kg/jour (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et Tératologie**).

Dans deux études réalisées sans supplément d'électrolytes chez le lapin, à des doses de 0,1 à 0,8 mg/kg, on a observé le décès de certaines mères à toutes les doses, l'incidence étant liée à la dose. Ces décès étaient associés à des effets toxiques chez le fœtus et à des avortements spontanés plus fréquents. Aucun effet tératologique n'a été observé. Les suppléments d'électrolytes ont permis d'administrer des doses de 2 à 8 mg/kg; on a noté des signes de toxicité chez certaines mères, en particulier à la dose de 8 mg/kg, avec perte pondérale et avortement. Aucun effet tératologique n'a été observé.

Chez la guenon cynomolgus, des avortements ont été observés chez 3/10, 6/10, 5/11 et 7/10 guenons aux doses de 0, 10, 50 et 250 mg/kg/jour, respectivement, et chez 1/10, 4/10, 4/10 et 7/10 guenons aux doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg/jour, respectivement, lorsque le trandolapril était administré du jour 20 au jour 50 de la gestation. À part un animal né avec une queue coudée dans le groupe recevant 250 mg/kg/jour, aucun autre signe d'effet tératologique attribuable au traitement n'a été observé.

Femmes qui allaitent

Après l'administration de trandolapril radiomarqué à des rates qui allaitaient, on a détecté du trandolapril radiomarqué ou de ses métabolites dans le lait.

On a signalé la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel humain. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir **CONTREINDICATIONS**). Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant des profils

d'innocuité mieux établis pendant l'allaitement, surtout pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

Pédiatrie (enfants < 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de trandolapril chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, APO-TRANDOLAPRIL n'est pas indiqué chez cette population de patients.

Gériatrie (personnes ≥ 65 ans)

Bien que l'expérience clinique n'ait pas établi de différences entre la réponse des patients âgés (≥ 65 ans) et celle des patients plus jeunes (< 65 ans), on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'études cliniques se révèlent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hypertension essentielle

L'innocuité de trandolapril a été évaluée lors d'études à double insu, comparatives avec placebo et ouvertes ayant regroupé 2 581 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée. Parmi ces patients, 265 étaient âgés de 65 ans et plus. Au total, 126 patients ont mis prématurément fin à leur participation aux diverses études en raison d'effets indésirables. Dans les études ouvertes à long terme, 1 049 patients ont reçu le trandolapril : 212 ont été traités pendant 24 mois, 689 pendant ≥ 12 mois et 911 pendant ≥ 6 mois.

Les effets indésirables graves observés au cours des études cliniques à long terme (n = 1 049) avec des doses de trandolapril allant de 0,5 à 8 mg incluaient notamment : toux (3,9 %), céphalées (2,3 %), asthénie (2,1 %), étourdissements (1,7 %), palpitations (0,7 %), hypotension (0,5 %), nausée (0,5 %), prurit (0,5 %) et malaise (0,5%).

On a jugé qu'un effet indésirable grave était possiblement lié au traitement par trandolapril. Il s'agissait d'une arythmie supraventriculaire rapide avec flutter auriculaire observée chez un homme de 68 ans présentant des antécédents établis de cardiopathie.

Les effets indésirables (ayant une relation de causalité possible, probable ou certaine au traitement) avec une incidence de ≥ 1% dans la totalité des études à double insu,

comparatives avec placebo et ouvertes de phase 3 sur l'hypertension (n = 2581) sont présentés au **tableau 1**.

Tableau 1 Effets indésirables par système organique chez des patients qui ont reçu du trandolapril dans le cadre d'études de phase 3 sur l'hypertension, à une incidence ≥ 1 %

| Études comparatives avec placebo | | |
|---|--|----------------------------------|
| Système organique | Trandolapril (n = 693) (%) | Placebo (n = 194) (%) |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 2,31 % | 0,5 % |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Nausée | 1,05 % | 0 % |
| Études comparatives avec un agent actif et études ouvertes | | |
| Système organique | Trandolapril (n = 1888) (%) | |
| Troubles du système nerveux | | |
| Céphalées | 2,17 % | |
| Étourdissements | 1,59 % | |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Toux | 2,60 % | |
| Troubles généraux et atteintes au point d'administration | | |
| Asthénie | 2,01 % | |

Traitement après un infarctus aigu du myocarde

Dans une étude de survie réalisée chez des patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche après un infarctus du myocarde, 876 patients répartis de façon aléatoire dans un groupe recevant le trandolapril et 873 dans un autre recevant un placebo ont été traités pendant une période moyenne de 2 ans. Au total, 209 patients ont mis prématurément fin à leur participation en raison d'effets indésirables.

Les effets indésirables les plus graves survenant plus fréquemment avec le trandolapril qu'avec le placebo incluaient notamment les étourdissements (2,6 %) et l'hypotension (1,5 %). Les effets indésirables cliniques observés le plus fréquemment avec le trandolapril qu'avec le placebo étaient la toux, les étourdissements et l'hypotension.

Les effets indésirables (ayant une relation de causalité possible, probable ou certaine au traitement) avec une incidence de ≥ 1 % et survenant chez un pourcentage plus élevé de patients ayant reçu le trandolapril que de patients ayant pris le placebo sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 Effets indésirables du trandolapril chez des patients de l'étude III (TRACE) ayant subi un infarctus du myocarde, à une incidence ≥ 1 %

| Système organique | Trandolapril (n = 876) | Placebo (n = 873) |
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
|--------------------------|-----------------------------------|------------------------------|

| Système organique | Trandolapril (n = 876) | Placebo (n = 873) |
|--|-----------------------------------|------------------------------|
| Troubles du système nerveux Étourdissements | 1,9 % | 1,4 % |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Toux | 3,9 % | 0,9 % |
| Troubles vasculaires Hypotension | 2,1 % | 0,6 % |

Effets indésirables du médicament peu fréquents (< 1 %) durant les études cliniques

| | |
|---|--|
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : | Anémie, leucopénie, troubles des plaquettes, thrombocytopénie et troubles des leucocytes |
| Troubles cardiaques : | Angine, bradycardie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, tachycardie et tachycardie ventriculaire |
| Troubles génétiques, congénitaux et familiaux : | Malformations congénitales des artères et ichthyose |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe : | Vertiges et acouphènes |
| Troubles oculaires : | Troubles de la vue, blépharite, œdème conjonctival, trouble oculaire, glaucome* et anomalie de la vision |
| Troubles gastro-intestinaux : | Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, œsophagite*, flatulences, gastrite, troubles gastro-intestinaux, douleurs gastro-intestinales, hématomèse, nausées et vomissements |
| Troubles généraux et atteintes au point d'administration : | Douleurs thoraciques, fatigue, sensation anormale, malaise, œdème et œdème périphérique |
| Troubles hépatobiliaires : | Hépatite et hyperbilirubinémie |
| Troubles du système immunitaire : | Réaction anaphylactoïde* et hypersensibilité |
| Infections et infestations : | Bronchite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies urinaires |
| Lésion, empoisonnement et complications liées aux interventions : | Lésion |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition : | Anorexie, valeurs anormales des enzymes, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyponatrémie et augmentation de l'appétit |
| Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif : | Arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, spasmes musculaires, ostéoarthrite et douleurs dans les extrémités |

| | |
|---|--|
| Troubles du système nerveux : | Accident cérébrovasculaire, dysgueusie, migraine, migraine sans aura, myoclonie, paresthésie, somnolence, syncope et tremblements* |
| Troubles psychiatriques : | Agitation, anxiété, apathie, dépression, hallucinations, insomnie, baisse de la libido et troubles du sommeil |
| Troubles rénaux et urinaires : | Azotémie, pollakiurie, polyurie et insuffisance rénale |
| Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : | Dysfonction érectile |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : | Dyspnée, épistaxis, inflammation du pharynx, douleurs pharyngolaryngées, toux productive, troubles respiratoires, congestion des voies respiratoires supérieures et inflammation des voies respiratoires supérieures |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : | Acné, œdème angioneurotique, peau sèche, eczéma, hyperhidrose, pemphigus*, prurit, psoriasis, éruptions cutanées et troubles de la peau |
| Troubles vasculaires : | Angiopathie, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, trouble vasculaire périphérique et varices |

* Il s'agit d'effets indésirables et non de réactions indésirables.

De rares cas d'œdème de Quincke (angio-œdème) atteignant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et (ou) le larynx ont été signalés chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA, y compris trandolapril.

On a signalé un complexe symptomatique qui peut inclure fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, un résultat positif à la recherche d'anticorps antinucléaires, accélération de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité ou d'autres manifestations d'ordre dermatologique peuvent également se présenter.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Résultats des examens de laboratoire cliniques :

Hausse de la créatinine sérique, hausse des phosphatases alcalines sériques, hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la déshydrogénase lactique, électrocardiogramme anormal, hyperkaliémie, hyperuricémie, valeurs de laboratoire anormales, anomalies des tests de la fonction hépatique (élévation de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase, des enzymes hépatiques, du potassium sanguin, de la gamma-glutamyltransférase, de la lipase et des immunoglobulines), réduction de la numération plaquettaire et hausse des transaminases.

Résultats des paramètres sanguins :

Baisse de l'hématocrite, baisse du taux d'hémoglobine.

Effets indésirables signalés après la commercialisation:

| | |
|--|---|
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | Agranulocytose, anémie hémolytique* et pancytopenie |
| Troubles cardiaques : | Bloc auriculoventriculaire, arythmie et arrêt cardiaque |
| Troubles oculaires : | Vision trouble* et déficience visuelle |
| Troubles gastro-intestinaux : | Douleurs abdominales, angio-œdème intestinal, iléus, nausées et pancréatite |
| Troubles généraux et atteintes au point d'administration : | Fièvre |
| Troubles hépatobiliaires : | Cholestase et ictère |
| Infections et infestations | Glossite*, rhinite* et sinusite* |
| Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif : | Myalgie |
| Troubles du système nerveux : | Trouble de l'équilibre, hémorragie cérébrale, étourdissements, syncope et accès ischémique transitoire |
| Troubles psychiatriques | Confusion* |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : | Angio-œdème et bronchospasme (toux) |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : | Alopécie, dermatite, dermatite psoriasiforme*, érythème polymorphe*, vascularite leucocytoclasique, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire |

* Indique des réactions indésirables aux médicaments de la classe des inhibiteurs de l'ECA

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicament-médicament**

Tableau 3. Interactions médicamenteuses établies ou potentielles associées avec le trandolapril

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|---|-----------|--|---|
| Agents augmentant la kaliémie | É | Une diminution de la production d'aldostérone et une augmentation marquée de la kaliémie pourraient se produire. | On ne doit administrer les diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou les suppléments potassiques, que dans les cas confirmés d'hypokaliémie et avec prudence, en vérifiant fréquemment la kaliémie. On doit également utiliser avec prudence les succédanés de sel renfermant du potassium. |
| Agents entraînant la libération de rénine | ÉC | L'effet antihypertenseur de trandolapril est renforcé par les antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques). | |
| Allopurinol, agents cytostatiques, agents immunosuppresseurs, corticostéroïdes généraux ou procainamide | T | L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de ces agents peut augmenter le risque de leucopénie. | |
| Antidépresseurs | T | L'association avec un neuroleptique ou un antidépresseur tricyclique augmente le risque d'hypotension orthostatique. | |
| Agents antidiabétiques (p. ex., insuline, hypoglycémiant oraux) | T | L'utilisation concomitante de médicaments antidiabétiques (insuline ou hypoglycémiant oraux) peut causer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, associé à un risque accru d'hypoglycémie. | Surveiller de près la glycémie. |
| Antiacides | T | Diminution de la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA. | Il est recommandé de prendre des antiacides et trandolapril séparément. |
| Cyclosporine | T | Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de cyclosporine. | La surveillance du taux de potassium sérique est recommandée. |
| Cimétidine | ÉC | Aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été découverte entre le trandolaprilat et la cimétidine. | |

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--|-----------|---|--|
| Traitement diurétique concomitant | ÉC | Les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques de façon concomitante, et particulièrement ceux qui viennent de commencer leur traitement diurétique, peuvent parfois présenter une chute tensionnelle excessive à l'instauration du traitement. | On peut limiter le risque d'effets hypotenseurs indésirables après la première dose de trandolapril soit en arrêtant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant l'instauration du traitement par APO-TRANDOLAPRIL. S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement diurétique, la dose initiale d'APO-TRANDOLAPRIL devra être réduite et on surveillera de près le patient pendant plusieurs heures après la prise de la première dose jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). |
| Co-trimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) | É | Les patients qui prennent du cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) en concomitance peuvent être exposés à un risque plus élevé d'hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système endocrinien/métabolisme, Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique</u>). | Des cas de mort subite ont été rapportés chez des patients âgés traités en concomitance par des inhibiteurs de l'ECA du cotrimoxazole. La concentration de potassium sérique doit être étroitement surveillée lorsque le traitement concomitant ne peut être évité. |
| Digoxine | ÉC | Une étude ouverte réalisée auprès de huit hommes volontaires sains recevant des doses thérapeutiques multiples de capsules de trandolapril et de digoxine n'a indiqué aucun changement dans les taux sériques de trandolapril, de trandolaprilat et de digoxine. Sur le plan pharmacodynamique, l'association a eu un effet synergique sur la fonction ventriculaire gauche, comme l'indique l'amélioration des intervalles de temps systoliques. | |

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--|-----------|---|--|
| Double inhibition du système rénineangiotensineal dostérone (SRAA) par des inhibiteurs de l'ECA, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ou des médicaments contenant de l'aliskirène | ÉC | Des données montrent que l'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou d'aliskirène fait augmenter le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aigüe). | <p>L'emploi d'APO-TRANDOLAPRIL en association avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints des affections suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diabète sucré (type 1 ou type 2) • insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) • hyperkaliémie (> 5,0 mmol/L) ou • insuffisance cardiaque congestive avec hypotension <p>Il n'est pas recommandé chez d'autres patients.</p> <p>Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérose (SRAA)</u>, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Reins</u>, <u>Insuffisance rénale</u>, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Appareil cardiovasculaire</u>, <u>Hypotension</u>.</p> |
| Or | T | De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) et qui recevaient un inhibiteur de l'ECA, y compris capsules de trandolapril, en concomitance. | |
| Héparine | T | Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'héparine. | La surveillance du taux de potassium sérique est recommandée. |

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|---|-----------|---|--|
| Anesthésiques par inhalation | T | <p>Les effets hypotenseurs de certains anesthésiques par inhalation peuvent être augmentés par les inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents entraînant l'hypotension, trandolapril inhibe la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine.</p> | <p>On peut corriger une hypotension imputable à ce mécanisme au moyen d'une recharge volumique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Considérations périopératoires</u>).</p> |
| Lithium | É | <p>On a signalé des augmentations des taux sériques de lithium et des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs de l'ECA et du lithium.</p> | <p>On doit administrer les médicaments à base de lithium avec prudence et on recommande un suivi fréquent des taux sériques de lithium. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter encore plus le risque d'intoxication au lithium.</p> |
| Inhibiteurs de la mTOR (p.ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus) | É | <p>L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et d'un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) peut accroître le risque d'œdème de Quincke. [Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire, Œdème de Quincke (angio-œdème)</u>.]</p> | <p>La prudence s'impose à l'instauration d'un traitement par APO-TRANDOLAPRIL chez les patients prenant déjà des inhibiteurs de la mTOR, ou l'inverse. [Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire, Œdème de Quincke (angio-œdème)</u>.]</p> |
| Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN) | É, T | <p>La co-administration d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de l'EPN peut augmenter le risque d'œdème de Quincke.</p> | <p>L'association avec ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) est contreindiquée.</p> <p>La prudence s'impose à l'instauration d'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez les patients prenant déjà des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre, ou l'inverse. Ne pas instaurer APO-TRANDOLAPRIL avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose de sacubitril/valsartan. Dans le cas du passage d'APO-TRANDOLAPRIL au schéma sacubitril/valsartan, ne pas</p> |

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|--|-----------|---|--|
| | | | <p>instaurer le schéma sacubitril/valsartan avant qu'au moins 36 heures se soient écoulées après la dernière dose d'APO-TRANDOLAPRIL. [Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Système immunitaire</u>, Œdème de Quincke (angio-œdème).]</p> |
| Nifédipine à libération prolongée | ÉC | <p>On a réalisé une étude évaluant les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles entre la nifédipine (20 mg) à libération prolongée et capsules de trandolapril (4 mg) auprès de douze hommes volontaires sains. Après une dose unique, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique entre les deux produits.</p> | |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2) | T | <p>L'administration concomitante d'AINS (y compris l'acide acétylsalicylique utilisé à fortes doses comme anti-inflammatoire, p. ex., pour le soulagement de la douleur) peut réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA. Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, l'association de trandolapril avec des AINS prédispose au risque d'hyperkaliémie, en particulier en présence d'insuffisance rénale. Chez les patients âgés, présentant une</p> | <p>Il faut surveiller plus étroitement la tension artérielle des patients traités par APO-TRANDOLAPRIL chez qui un AINS est administré en concomitance ou chez qui son administration est arrêtée.</p> |

| Médicament concomitant | Référence | Effet | Commentaire clinique |
|------------------------|-----------|---|---|
| | | déplétion volumique (y compris les patients traités par les diurétiques) ou ayant une mauvaise fonction rénale, l'administration concomitante d'AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et d'inhibiteurs de l'ECA, y compris trandolapril, peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. | Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients recevant APO-TRANDOLAPRIL et un traitement par les AINS. L'administration concomitante d'AINS, y compris l'acide acétylsalicylique (sauf si ce dernier est utilisé à des doses plus faibles comme inhibiteur de l'agrégation plaquettaire) et d'inhibiteurs de l'ECA doit être évitée chez les patients ayant une insuffisance cardiaque. |
| Warfarine | ÉC | Dans une étude comparative contre placebo et à double insu sur l'interaction pharmacodynamique, vingt volontaires sains ont reçu des doses multiples de capsules de trandolapril (2 mg) et des doses thérapeutiques de warfarine, aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés anticoagulantes de la warfarine n'a été observé. | |

Légende : É = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Aliments

Il faut avertir le patient de ne pas utiliser de succédanés de sel ni d'aliments renfermant du potassium sans consulter son médecin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La prise d'aliments n'a aucune incidence sur la C_{max} et l'ASC du trandolapril et du trandolaprilat; toutefois, la prise d'aliments prolonge le T_{max} du trandolaprilat d'environ deux heures.

Alcool

L'alcool augmente la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA et augmente par conséquent le risque d'hypotension.

Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Des interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament sur le mode de vie

Les effets du médicament sur le mode de vie n'ont pas été évalués.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension essentielle

On doit adapter la posologie d'APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) aux besoins du patient. L'instauration du traitement demande que l'on tienne compte du traitement antihypertenseur récent, de l'importance de l'hypertension artérielle et de la restriction sodique. Il faut parfois modifier la dose des autres antihypertenseurs utilisés avec APO-TRANDOLAPRIL (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Chez certains patients traités avec une dose quotidienne, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la tension artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur 24 heures. Si tel n'est pas le cas, on doit envisager d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec APO-TRANDOLAPRIL seul, on peut ajouter un diurétique.

Traitement diurétique concomitant :

Une hypotension symptomatique peut apparaître occasionnellement après la prise de la dose initiale d'APO-TRANDOLAPRIL et est plus probable chez les patients qui reçoivent déjà un diurétique. Dans la mesure du possible, on doit arrêter le traitement par le diurétique pendant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par APO-TRANDOLAPRIL pour réduire le risque d'hypotension (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**). Si on ne peut pas interrompre le traitement diurétique, on doit utiliser une dose initiale d'APO-TRANDOLAPRIL de 0,5 mg et maintenir le patient sous étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée. On ajustera par la suite la dose d'APO-TRANDOLAPRIL jusqu'à obtention de l'effet optimal.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée d'APO-TRANDOLAPRIL est de 1 mg une fois par jour. Il faut adapter la dose à la réponse au traitement à des intervalles de deux à quatre semaines jusqu'à un maximum de 4 mg une fois par jour. La dose d'entretien habituelle est de 1 à 2 mg une fois par jour.

Personnes âgées

Chez les patients âgés aux fonctions rénale et hépatique normales, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Personnes âgées**).

Toutefois, certains patients âgés peuvent être particulièrement sensibles aux inhibiteurs de l'ECA. On recommande donc d'administrer une faible dose initiale et d'évaluer la réponse tensionnelle ainsi que la fonction rénale au début du traitement.

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73m² : Lorsque la clairance de la créatinine est < 30 mL/min/1,73 m², la dose initiale recommandée est de 0,5 mg d'APO-TRANDOLAPRIL une fois par jour. La dose peut être augmentée jusqu'à obtention de la maîtrise tensionnelle, sans dépasser la dose quotidienne totale de 1 mg.

Clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73m² : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m²), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 0,5 mg.

Posologie dans les cas d'insuffisance hépatique

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg d'APO-TRANDOLAPRIL une fois par jour (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas**, et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Traitement après un infarctus aigu du myocarde

Il convient d'adapter la dose aux besoins du patient. L'instauration du traitement demande que l'on tienne compte des médicaments pris en concomitance et des valeurs de départ de la tension artérielle chez les patients stables du point de vue hémodynamique.

≥ 3 jours suivant l'infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche : administrer une dose initiale de 1 mg d'APO-TRANDOLAPRIL une fois par jour.

Après 2 jours de traitement à raison de 1 mg une fois par jour : augmenter la dose à 2 mg une fois par jour. Si le patient ne peut pas tolérer cette dose, on peut maintenir la dose de 1 mg une fois par jour.

Après 1 mois de traitement : augmenter à 4 mg une fois par jour chez les patients qui tolèrent la dose de 2 mg une fois par jour. Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 4 mg une fois par jour, on peut maintenir la dose de 2 mg une fois par jour.

On doit réduire la dose quand cela se révèle nécessaire du point de vue clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension**). Si

on observe une hypotension qui empêche le patient de se lever ou de marcher et qui ne peut s'expliquer par d'autres facteurs, on doit réduire la dose.

Chez les insuffisants rénaux ou hépatiques, instaurer le traitement à l'aide d'une dose initiale ne dépassant pas 0,5 mg une fois par jour.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une capsule, il doit la prendre dès qu'il constate l'oubli, s'il s'agit de la même journée. Sinon, il ne doit pas prendre la dose oubliée. Il doit attendre le moment prévu pour la dose suivante. Le patient ne doit jamais prendre deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

Administration

On peut prendre APO-TRANDOLAPRIL avant, pendant ou après les repas. (Voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment**).

SURDOSAGE

On ne dispose que de données limitées sur le surdosage avec trandolapril chez l'humain. Les manifestations cliniques les plus probables de surdosage avec un inhibiteur de l'ECA comme trandolapril seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qui seraient normalement traités par augmentation de la volémie à l'aide d'un soluté physiologique administré par voie intraveineuse. Après l'ingestion d'une surdose de capsules de trandolapril, un lavage intestinal complet doit être envisagé.

Il faut surveiller la tension artérielle et, en cas d'hypotension, envisager un traitement par augmentation de la volémie. Il n'existe aucun antidote spécifique au trandolapril à administrer en cas de surdosage. Parmi les symptômes attendus avec un inhibiteur de l'ECA, on compte également : choc, stupeur, bradycardie, perturbation électrolytique et insuffisance rénale. On ignore si l'hémodialyse élimine le trandolapril ou le trandolaprilat de l'organisme.

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Trandolapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) non sulphydrylique.

L'ECA est une dipeptidase peptidylique qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, substance pharmacologiquement active à effet vasoconstricteur. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'ECA entraîne une baisse du taux d'angiotensine II dans le plasma. L'absence d'effet

rétroactif négatif sur la sécrétion de rénine par le rein se traduit par une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA est aussi appelée kininase II. Le trandolapril peut donc inhiber la dégradation de la bradykinine, vasodilatateur peptidique puissant, ce qui peut contribuer à l'activité thérapeutique de ce produit. Le trandolapril est un promédicament, transformé par hydrolyse en sa forme diacide, le trandolaprilat, inhibiteur puissant de l'ECA.

L'effet antihypertenseur du trandolapril s'explique par la diminution de la résistance vasculaire périphérique avec peu ou pas d'effet sur le débit cardiaque ni sur la fréquence cardiaque. La baisse tensionnelle n'est pas accompagnée de rétention hydrique ni sodée. On n'a pas observé de modification de l'excrétion urinaire du chlorure et du potassium.

Pharmacodynamie

L'administration d'APO-TRANDOLAPRIL aux patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée entraîne une baisse de la tension artérielle en position couchée comme en position debout, en général avec peu ou pas de changement orthostatique ni d'effet sur la fréquence cardiaque. L'hypotension orthostatique symptomatique est rare, bien qu'elle puisse se produire chez les patients présentant une déplétion sodique et (ou) volumique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée, on a observé des baisses tensionnelles significatives après deux heures et obtenu les effets antihypertenseurs maximaux après environ huit heures. Aux posologies recommandées, les effets antihypertenseurs se sont maintenus pendant tout l'intervalle posologique de 24 heures chez la plupart des patients qui ont répondu au trandolapril. L'arrêt soudain du traitement par trandolapril n'a pas entraîné d'augmentation rapide de la tension artérielle.

Après l'administration de doses thérapeutiques orales uniques à des hommes en bonne santé, on a observé un début d'action rapide de l'effet inhibiteur sur l'ECA. On obtenait l'effet maximal entre deux et quatre heures après la dose initiale.

L'efficacité d'APO-TRANDOLAPRIL semble être similaire chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les adultes plus jeunes recevant la même dose quotidienne.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les personnes de race noire que chez les personnes des autres races.

L'effet antihypertenseur d'APO-TRANDOLAPRIL et d'un diurétique thiazidique administrés en association est plus élevé que l'effet observé avec l'un ou l'autre de ces agents utilisé seul.

Pharmacocinétique

Absorption

Le trandolapril a été détecté dans le plasma 30 minutes après l'administration d'une dose orale unique de capsules de trandolapril à des volontaires sains; les pics plasmatiques de trandolapril sont apparus dans l'heure suivant la prise et ceux de trandolaprilat, le

métabolite actif, après environ 6 heures. Les concentrations plasmatiques de trandolapril et de trandolaprilat étaient proportionnelles à la dose administrée. Bien que la prise d'aliments puisse ralentir l'absorption du trandolapril, elle n'entraîne pas d'effet significatif du point de vue clinique sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du trandolaprilat.

De 40 à 60 % environ d'une dose orale de trandolapril est absorbée dans l'organisme.

Distribution

Quatre-vingt pour cent (80 %) du trandolapril en circulation et ≤ 94 % du trandolaprilat en circulation se fixent aux protéines plasmatiques. La fixation aux protéines n'est pas saturable pour le trandolapril, mais est saturable dans le cas du trandolaprilat.

Métabolisme

Le trandolapril subit un important métabolisme de premier passage dans le foie, ce qui explique sa faible biodisponibilité de 7,5 % (de 4 à 14 %). Dans le foie, le trandolapril est transformé en sa forme diacide biologiquement active, le trandolaprilat, qui est lui-même faiblement absorbé après l'administration orale. Des voies métaboliques mineures entraînent la formation des dérivés dicétopipéraziniques du trandolapril et du trandolaprilat. Ces molécules n'ont pas d'effet inhibiteur sur l'ECA. Il y a également production de dérivés glycuconjugués du trandolapril et du trandolaprilat.

Excrétion

Quand l'agent est administré en prise unique quotidienne, la concentration plasmatique du trandolaprilat atteint l'état d'équilibre dans les quatre jours suivant l'administration chez des hommes et femmes en bonne santé, ainsi que chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. On a noté des résultats similaires chez les patients des deux sexes atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, jeunes (< 65 ans) et âgés (≥ 65 ans). Comme c'est le cas avec plusieurs autres inhibiteurs de l'ECA, le trandolaprilat présente un profil d'élimination polyphasique avec une phase terminale lente, probablement en raison de sa fixation à l'ECA, qui est suivie d'une dissociation lente de l'enzyme. Au cours des 16 à 20 heures suivant l'administration orale de capsules de trandolapril, on observe une phase d'élimination rapide du trandolaprilat. Au-delà de cette période, on observe une phase d'élimination terminale prolongée. On a estimé que la demi-vie d'accumulation du trandolaprilat se situe aux alentours de 16 à 24 heures. Le rapport d'accumulation mesuré chez les patients hypertendus a été d'environ 1,5. La demi-vie d'élimination du trandolapril est en moyenne de 0,7 heure.

Chez des hommes volontaires sains, l'excrétion du trandolapril dans l'urine et les fèces après une dose orale unique de 8 mg du médicament marqué au carbone 14, est presque complète après 7 jours ($99,2 \pm 3,4$ %) : 82 % de la dose était éliminée en 48 heures, 93 % en 72 heures. Les chercheurs ont retrouvé 33 et 66 % du total excrété dans l'urine et les fèces respectivement. Le trandolaprilat représente 46 % de l'excrétion urinaire et 57 % de l'excrétion fécale. Les dérivés glycuconjugués du trandolapril et du trandolaprilat éliminés représentent chacun 13 % environ de l'excrétion urinaire totale, et 2 et 4 %, respectivement, de l'excrétion fécale totale. Le dérivé dicétopipérazinique du trandolaprilat constitue 7 % de l'excrétion urinaire totale. Les quantités de trandolapril excrétées sous

forme inchangée et sous forme dicétopipérazinique correspondante sont négligeables (< 0,5 % de la dose).

La clairance rénale du trandolaprilat varie selon la dose, comme le montre le **tableau 4**.

Tableau 4 Clairance rénale du trandolaprilat après l'administration d'une dose orale unique de trandolapril chez des sujets sains

| Paramètres | 0,5 mg | 1 mg | 2 mg | 4 mg |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Trandolaprilat CL _{r0-96h} (L/h) | 0,15 ± 0,05 | 1,03 ± 0,18 | 2,02 ± 0,25 | 3,93 ± 0,39 |
| Remarque : Le trandolaprilat présente une pharmacocinétique non linéaire, particulièrement à de faibles doses. | | | | |

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans)

Le comportement pharmacocinétique du trandolapril n'a pas été évalué chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Sexe

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Race

Différences ethniques : Chez les patients afro-américains, les inhibiteurs de l'ECA sont moins efficaces pour abaisser la tension artérielle que chez les patients de race blanche.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, les concentrations plasmatiques de trandolaprilat étaient environ 10 fois plus élevées que chez les sujets sains. Les concentrations plasmatiques de trandolaprilat et les quantités excrétées dans l'urine avaient également augmenté, mais à un degré moindre. Il faut donc réduire la dose chez ces patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans une étude, des patients atteints de cirrhose qui ont reçu une dose unique de 2 mg de capsules de trandolapril ont présenté une C_{max} et une ASC de trandolaprilat neuf fois plus élevées comparativement à des sujets sains. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC du trandolaprilat étaient environ deux fois plus élevées (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min/1,73m², la C_{max} et l'ASC du trandolaprilat étaient presque le double des paramètres observés chez les sujets à la fonction rénale normale, après des doses orales multiples.

Polymorphisme génétique

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) dans son contenant d'origine entre 15 °C et 25 °C. Ne pas conserver APO-TRANDOLAPRIL au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules APO-TRANDOLAPRIL sont conçues pour l'administration orale et contiennent du trandolapril comme ingrédient médicamenteux.

Capsules APO-TRANDOLAPRIL à 0,5 mg : Capsules en gélatine dure avec capuchon opaque jaune pâle et corps opaque rouge, portant l'inscription «APO» sur la tête et «TR0.5» sur l'encre noire, remplies de granules de couleur blanche à blanc cassé

Capsules APO-TRANDOLAPRIL à 1,0 mg : Capsules en gélatine dure avec capuchon opaque orange et corps opaque rouge, portant l'inscription «APO» sur le capuchon et «TR1» sur le corps à l'encre noire, remplies de granules de couleur blanche à blanc cassé.

Capsules APO-TRANDOLAPRIL à 2,0 mg : Capsules en gélatine dure avec capuchon rouge opaque et corps opaque rouge, portant l'inscription «APO» sur le capuchon et «TR2» sur le corps à l'encre noire, remplies de granules de couleur blanche à blanc cassé

Capsules APO-TRANDOLAPRIL à 4,0 mg : Capsules en gélatine dure avec capuchon opaque pourpre et corps opaque rouge, portant l'inscription «APO» sur le capuchon et «TR4» sur le corps à l'encre noire, remplies de granules de couleur blanche à blanc cassé

Toutes les capsules APO-TRANDOLAPRIL sont offertes en flacons de plastique (polyéthylène haute densité ou HDPE) de 100 ou en plaquettes alvéolées.

Liste des ingrédients médicinaux

Les capsules APO-TRANDOLAPRIL à 0,5 mg, à 1,0 mg, à 2,0 mg et à 4,0 mg contiennent du trandolapril, qui est l'ingrédient médicamenteux, à raison de 0,5 mg, de 1,0 mg, de 2,0 mg et de 4,0 mg, respectivement.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque capsule APO-TRANDOLAPRIL contient les ingrédients non médicinaux suivants : Lactose anhydre et stéaryl fumarate de sodium (en tant qu'agent de remplissage et de glissement) et capsules de gélatine vides.

Les capsules de gélatine vides utilisées dans toutes les concentrations de trandolapril sont faites de gélatine NF; elles renferment des agents colorants propres à chaque concentration (voir le **tableau 5** ci-dessous).

Tableau 5 Composition des capsules de gélatine vides selon la concentration de trandolapril

| Concentration | Cupule femelle | Cupule mâle |
|---------------|--|---|
| 0,5 mg | oxydes de fer jaune et dioxyde de titane | Dioxyde de titane, FD & C Blue 1, FD & C Red 40, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane |
| 1,0 mg | FD & C Red 40, FD & C Yellow 6 et dioxyde de titane | Dioxyde de titane, FD & C Blue 1, FD & C Red 40, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane |
| 2,0 mg | FD & C Blue 1, FD & C Red 40 et dioxyde de titane | Dioxyde de titane, FD & C Blue 1, FD & C Red 40, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane |
| 4,0 mg | D & C Yellow 10, FD & C Blue 1, FD & C Red 40 et dioxyde de titane | FD & C Blue 1, FD & C Red 40, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane |

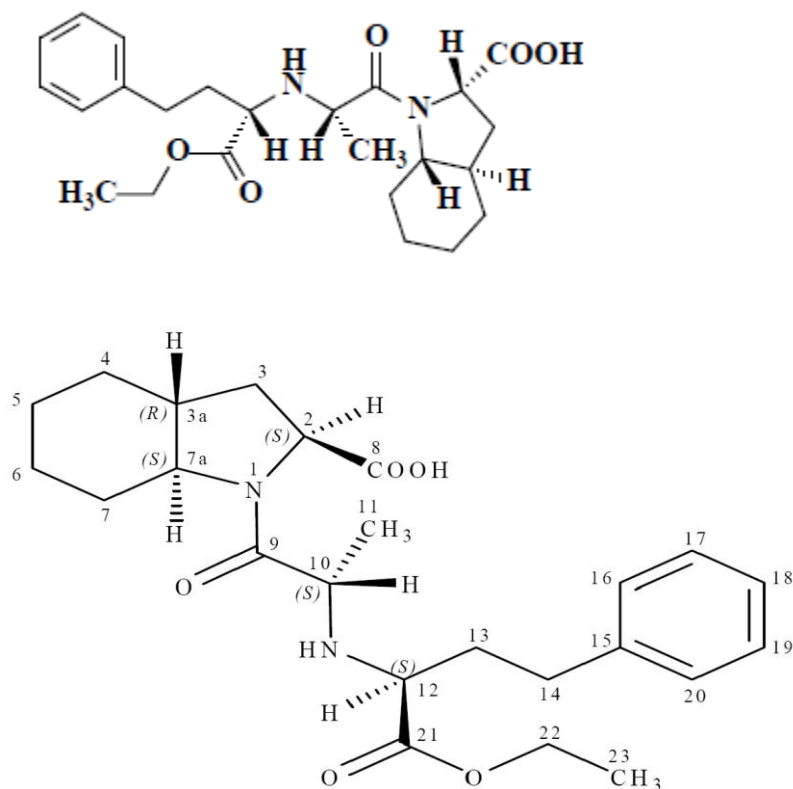
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : trandolapril
 Dénomination chimique : acide carboxylique (2S, 3aR, 7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]alanyl]hexahydro-2-indoline

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{24}H_{34}N_2O_5$ 430,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche avec point de fusion d'environ 125 °C et pKa=5,6. Presque insoluble dans l'eau, très soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane et le méthanol.

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins asiatiques en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du trandolapril ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à 4 mg) d'APO-TRANDOLAPRIL (trandolapril) en capsules à 4 mg (Apotex Inc.) et de MAVIK® (trandolapril) en capsules à 4 mg (BGP Pharma ULC). Les résultats observés chez les 23 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous.

| Trandolapril (1 x 4 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV%) | | | | |
|--|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre | Substance testée* | Substance de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| ASC _T (ng•h/mL) | 7103,4 7574,01 (35,0) | 7042,1 7833,31 (50,0) | 100,9 | 88,8 – 114,5 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 8407,2 9333,32 (27,7) | 9047,5 9492,63 (42,8) | 92,9 | 68,0 – 126,9 |
| C _{max} (ng/mL) | 9406,2 10342,26 (45,0) | 7930,4 9624,20 (67,7) | 118,6 | 93,5 – 150,5 |
| T _{max} § (h) | 0,48 (37,0) | 0,75 (74,3) | | |
| t _{1/2} § (h) | 3,09 (41,9) | 3,45 (48,0) | | |
| * Capsules APO-TRANDOLAPRIL (Trandolapril) à 4 mg (Apotex Inc.) † Les capsules MAVIK® (trandolapril) à 4 mg (BGP Pharma ULC.) Ont été achetées au Canada. # Basé sur les moindres carrés géométriques. § Exprimé sous la forme arithmétique signifie (CV%) seulement. | | | | |

Aspects démographiques et organisation des études

Hypertension

Tableau 6 Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée

| N° de l'étude | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée | Sujets à l'étude (n = nombre) | Âge moyen (plage) | Sexe |
|---------------|--|--|---|-----------------------|-----------------------------|
| Étude I | Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo | 0,5, 1 ou 2 mg une fois par jour Dose orale 28 jours | 170 Placebo : 44 Trandolapril : 126 | 48,2 ans (17 - 72) | Hommes : 66 Femmes : 104 |

| | | | | | |
|----------|--|---|---|--------------------|------------------------------|
| Étude II | Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo | 0,25, 0,5, 1, 2 ou 4 mg une fois par jour Dose orale 6 semaines | 313 Placebo : 50 Trandolapril : 263 | 56,0 ans (25 - 84) | Hommes : 203 Femmes : 110 |
|----------|--|---|---|--------------------|------------------------------|

Dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

Tableau 7 Résumé des données démographiques lors de l'étude III (TRACE) menée chez des patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

| N° de l'étude | Organisation de l'étude | Dose, voie d'administration et durée | Sujets à l'étude (n = nombre) | Âge moyen (plage) | Sexe |
|--------------------|--|--|---|--------------------|-------------------------------|
| Étude III (TRACE*) | Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo | 0,5 [†] , 1, 2, 4 mg une fois par jour Dose orale De 24 à 50 mois | 1749 Placebo : 873 Trandolapril : 876 | 67,5 ans (30 - 93) | Hommes : 1248 Femmes : 501 |

*TRACE : TRAndolapril Cardiac Evaluation

[†]Une dose test de 0,5 mg de trandolapril a été administrée par voie orale à tous les patients admissibles avant la répartition aléatoire; les patients ont par la suite reçu de 1 à 4 mg de trandolapril par jour.

Résultats des études

Hypertension

Au cours des études I et II, on a comparé l'efficacité et la tolérabilité du trandolapril et du placebo. Le trandolapril administré à raison de 1, 2 et 4 mg une fois par jour pendant 4 à 6 semaines a réduit efficacement la tension artérielle diastolique minimale moyenne en position couchée chez les patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée et n'étant pas de race noire.

Dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

Tableau 8 Résultats de l'étude III (TRACE) chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

| Paramètre d'évaluation principal | <u>Trandolapril</u> | Placebo | <i>p</i> |
|--|---------------------|--------------|------------------|
| Taux de mortalité toutes causes confondues | 304 (34,7 %) | 369 (42,3 %) | <i>p</i> = 0,001 |

Le **tableau 8** et la **figure 1** montrent que le trandolapril réduit de manière statistiquement significative le taux de mortalité toutes causes confondues (analyse de la population en intention de traiter finale).

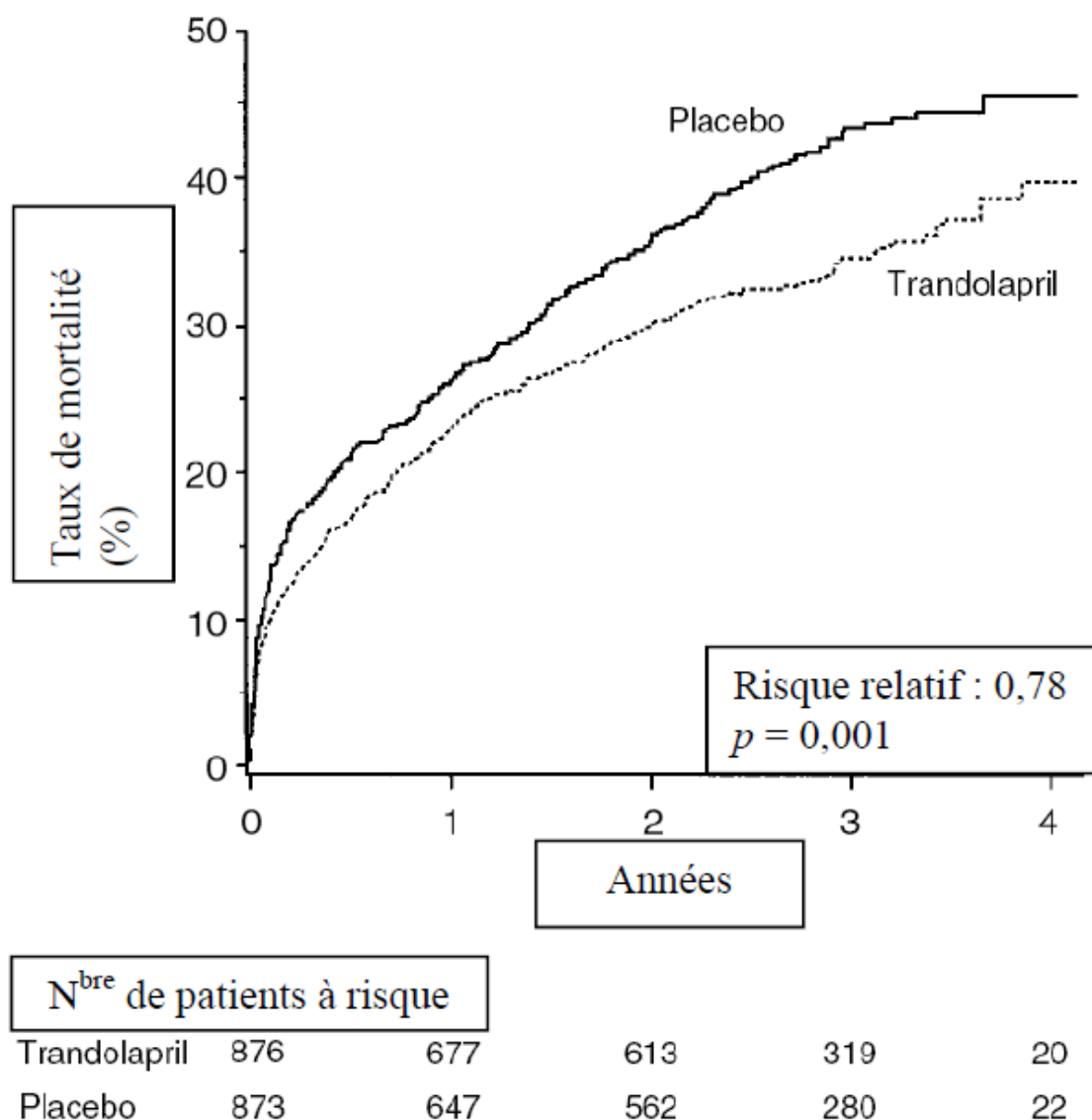


Figure 1 Taux de mortalité toutes causes confondues cumulatif chez les patients recevant le trandolapril ou le placebo

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Pharmacodynamie

Mode d'action

Le **tableau 9** résume le mode d'action du trandolapril chez les modèles animaux.

Tableau 9 Mode d'action du trandolapril

| Étude | Espèce | Nombre d'animaux Par groupe | Voie | Dose (mg/kg) | Résultats |
|--|--|-----------------------------|----------------------|-------------------------------------|--|
| Inhibition de l'effet vasoconstricteur lié à l'angiotensine I après la prise de trandolapril oral | Rat (mâle) (Sprague Dawley) | 4 - 9 | Orale Dose unique | 0,003 0,01 0,03 0,1 0,3 | DI ₅₀ : trandolapril, 35 mcg/kg trandolaprilat : 500 mcg/kg |
| Inhibition de l'effet vasoconstricteur lié à l'angiotensine I après la prise de trandolapril oral | Chien (beagle) | 4 | Orale | 0,03 0,1 0,3 1,0 | Inhibition proportionnelle à la dose. À 0,3 mg/kg : 93 % d'inhibition après 1,5 h, 29 % après 6 h. Avec 1,0 mg/kg : inhibition à 100 % après 30 minutes et 59 % après 6 h. |
| Effet de la néphrectomie bilatérale | Rat (spontanément hypertendu) | 10 - 11 | Orale Dose unique | 3 | L'effet antihypertenseur a été aboli. |
| Effet de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (avec 5 mg/kg d'indométacine par voie orale) | Rat (spontanément hypertendu) | 10 - 11 | Orale Dose unique | 3 | L'effet antihypertenseur n'a pas été modifié. |
| Inhibition in vitro de l'ECA par le trandolapril | Sérum sanguin : rat (Sprague Dawley) chien (beagle) humain (volontaire sain) | - | In vitro | - | Rat : CI ₅₀ = 1,67 ± 0,74 nM Chien : CI ₅₀ = 368 ± 50 nM Humain : CI ₅₀ = 7,06 ± 2,11 nM |
| Effets hémodynamiques régionaux et généraux | Rat (spontanément hypertendu) | 10 | Orale | 5 (pendant huit jours) | Au jour 8, la tension systolique était réduite de 31 %, sans effet sur la fréquence ou l'index cardiaque ni le débit systolique. La résistance périphérique totale était réduite de 37 %. La résistance vasculaire régionale était réduite dans tous les territoires (34 à 65 %), alors que l'irrigation régionale était augmentée dans toutes les régions étudiées (33 à 88 %). |

| | | | | | |
|--|---|--------|-------|---|--|
| Détermination de la dose efficace minimale | Rat (mâle) (spontanément hypertendu) | 20 | Orale | 0,003 0,01 0,1 0,3 1,0 3,0 (pendant 14 jours) | Baisse tensionnelle proportionnelle à la dose, allant de 8,5 à 39 %. Réduction de l'hypertrophie cardiaque proportionnelle à la dose, allant de 5 à 17 %. |
| L'inhibition de l'ECA en mesurant la potentialisation de la réponse hypotensive à la bradykinine | Rat (Sprague Dawley) (mâle) | 6 | i.v. | 0,003 0,006 0,010 0,03 1 (dose unique) | DE ₅₀ = Dose permettant d'obtenir 50 % de l'augmentation maximale de la réponse hypotensive à la bradykinine Trandolapril = 4,9 mg/kg Trandolaprilat = 4,1 mg/kg |
| Inhibition de l'ECA dans l'aorte, l'oreillette et le ventricule de rat | Rat (Okamoto) hypertendu, (mâle) | 7 - 10 | Orale | 0,0001 0,0003 0,001 0,003 0,01 1,0 | DI ₅₀ = Dose inhibant l'activité enzymatique de 50 % Oreillette droite = 0,00132 Oreillette gauche = 0,00107 Aorte = 0,00066 Pointe du cœur = 0,00798 Paroi ventriculaire droite = 0,01510 Septum = 0,00740 |

Effets sur la tension artérielle

Le **tableau 10** résume les effets du trandolapril sur la tension artérielle chez les modèles animaux.

Tableau 10 Effets du trandolapril sur la tension artérielle

| Modèle hypertenseur | Espèce | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg) | Durée | Résultats |
|---|--------|-----------------------------|-------|--------------------|-------------|--|
| Effets antihypertenseurs chez le rat spontanément hypertendu | Rat | 12 - 22 | Orale | 0,3, 3,0, 30 | Dose unique | Chute tensionnelle moyenne 6 h après gavage : 10 %, 13 % et 17 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement. 24 h après le gavage, la chute tensionnelle était de 10, de 11 et de 15 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement. |
| Effet antihypertenseur chez le rat spontanément hypertendu, pré-traité avec un diurétique thiazidique | Rat | 12 - 22 | Orale | 0,3, 3,0, 30 | Dose unique | Chute tensionnelle moyenne proportionnelle à la dose : 14, 30 et 34 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement. Effet de pointe observé après 24 h. |

| Modèle hypertenseur | Espèce | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg) | Durée | Résultats |
|--|-----------------------|-----------------------------|-------|--------------|-------------|--|
| Activité antihypertensive après 14 jours de traitement chez le rat spontanément hypertendu | Rat | 11 - 12 | Orale | 3,0 | 14 jours | La tension artérielle moyenne a diminué de 33 % après 14 jours. |
| Effet antihypertenseur chez le chien normotendu conscient | Chien (mâle) (beagle) | 5 - 6 | Orale | 3,0 10 | Dose unique | À la dose de 3 mg/kg : tension diastolique réduite de 14 %, 3,5 à 4 h après l'administration. À la dose de 10 mg/kg : baisse de 15 % observée 1,5 à 4 h après l'administration. |

Pharmacocinétique

Le **tableau 11** résume les paramètres pharmacocinétiques après l'administration orale de trandolapril à des animaux et à l'humain.

Tableau 11 Paramètres pharmacocinétiques après administration orale de trandolapril chez des animaux et chez l'homme

| | | Rat | Chien | Humain |
|---------------------------|----------------|------|-------|--------|
| Dose (mg/kg) | | 1 | 1 | 0,033 |
| C _{max} (mcg/mL) | trandolapril | ND | 0,05 | 0,002 |
| | trandolaprilat | 1,02 | 0,28 | 0,003 |
| T _{max} (h) | trandolapril | ND | 0,77 | 0,5 |
| | trandolaprilat | 0,14 | 0,72 | 6 |
| ASC (mcg•h/mL) | trandolapril | ND | 0,055 | 0,002 |
| | trandolaprilat | 0,47 | 0,46 | 0,046 |
| T _{1/2} (h) | trandolapril | ND | 0,6 | 0,7 |
| | trandolaprilat | 6,0 | 1,6 | 3,5 |
| % de biodisponibilité | trandolapril | ND | 19 | 7,5 |
| | trandolaprilat | 37 | 43 | 40-60 |
| % d'élimination | bile | 36 | 39 | ND |

| | | Rat | Chien | Humain |
|--|-------|------------|--------------|---------------|
| | urine | 18 | 16 | 33 |
| | fèces | 36 | 40 | 66 |

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le **tableau 12** résume les valeurs de la DL₅₀ propres à chaque espèce en cas d'administration de trandolapril par voie orale ou intrapéritonéale.

Tableau 12 Valeurs de la DL₅₀ propres à chaque espèce en cas d'administration de trandolapril par voie orale ou intrapéritonéale

| Voie | Espèce | Sexe | DL₅₀ (mg/kg) |
|------------------|---------------|-------------|--------------------------------|
| Orale | Souris | Mâle | 4 875 |
| | | Femelle | 3 990 |
| | Rat | Mâle | > 5 000 |
| | | Femelle | > 5 000 |
| Intrapéritonéale | Souris | Mâle | 1 285 |
| | | Femelle | 1 330 |
| | Rat | Mâle | 1 420 |
| | | Femelle | 1 435 |

Les symptômes observés chez les souris étaient les suivants : légère hypotonie, horripilation, gibbosité, manque de coordination motrice, léthargie, troubles de la locomotion et tremblements. Des décès sont survenus dans les 48 heures suivant l'administration intrapéritonéale et dans les trois heures suivant l'administration orale. Les signes résiduels de toxicité persistaient pendant trois jours au maximum. À l'autopsie, l'examen macroscopique a révélé des lésions au foie, aux poumons et aux voies gastro-intestinales. Chez le rat, l'horripilation et l'épistaxis étaient les principaux signes cliniques de toxicité après l'administration orale. Après l'administration intrapéritonéale, les signes cliniques observés étaient similaires à ceux que l'on a notés chez la souris. Les résultats de l'autopsie ont indiqué : congestion pulmonaire, aspect hémorragique du pancréas et de la paroi interne de la cavité abdominale, déformation des lobes du foie et hypertrophie de la rate et des reins. Une dose de 200 mg/kg administrée à des chiens a causé le décès de 2 animaux sur 4, 24 heures après l'administration.

L'hypotonie, l'hypomotilité, la déshydratation et des difficultés respiratoires ont été observées chez les animaux survivants. L'autopsie a révélé un thymus hémorragique et des lésions au foie, aux poumons et aux voies gastro-intestinales.

Toxicité chronique

Le **tableau 13** résume les résultats de toxicité chronique du trandolapril après l'administration par voie orale à des animaux.

Tableau 13 Résumé des résultats de toxicité chronique du trandolapril après l'administration par voie orale à des animaux

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Effets |
|----------------------|----------|-----------------------------|-------|-------------------|--|
| Rat (Sprague Dawley) | 30 jours | 10 M, 10 F | Orale | 0, 4, 20, 100 | À toutes les doses : retard du gain pondéral, baisse du poids du cœur et ulcération gastrique. Aux doses de 20 et de 100 mg/kg/jour : hausses du magnésium et de l'urée du sang. |
| Rat (Sprague Dawley) | 6 mois | 60 M, 60 F | Orale | 0, 0,25, 2,5, 25 | À toutes les doses : retard de croissance, polyurie et polydipsie. Aux doses de 2,5 et de 25 mg/kg/jour : signes de glomérulonéphrite à l'examen histopathologique, surtout chez les mâles, ce qui correspond aux changements observés dans les concentrations de magnésium, de l'urée et de la créatinine sériques. |
| Rat (Sprague Dawley) | 18 mois | 50 M, 50 F | Orale | 0, 0,25, 1,5, 9 | À la dose de 9 mg/kg : augmentation de la consommation d'eau, du magnésium et de l'urée. Aux doses de 1,5 et de 9 mg/kg : baisse du sodium. Aux doses de 0,25 et de 1,5 mg/kg chez les mâles et de 9 mg/kg chez les femelles : baisse des érythrocytes. |
| Chien (beagle) | 30 jours | 3 M, 3 F | Orale | 0, 10, 50, 250 | À toutes les doses : augmentation du volume urinaire chez les femelles et lésions rénales microscopiques chez tous les animaux. À la dose de 250 mg/kg : augmentation des phosphatases alcalines chez les mâles; augmentation de l'urée à toutes les doses chez les femelles et aux doses de 50 et de 250 mg/kg chez les mâles. |

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Effets |
|----------------|---------|-----------------------------|-------|----------------------|--|
| Chien (beagle) | 6 mois | 9 M, 9 F | Orale | 0, 2,5, 25, 125, 250 | À toutes les doses : baisse de l'excrétion de sodium, de potassium, de chlorure, de calcium, de magnésium et d'urée. Aux doses de 250 et de 125 mg/kg : signes digestifs de toxicité accompagnés d'hypotonicité et de déshydratation, ayant entraîné la mort et le sacrifice prématuré. Lésions inflammatoires ulcéreuses de la muqueuse gastroduodénale et lésions rénales. Des lésions inflammatoires œsophagiennes ont également été observées. À la dose de 25 mg/kg : anémie, augmentation de la fréquence des lésions rénales chez les femelles. |
| Chien (beagle) | 12 mois | 6 M, 6 F | Orale | 0, 0,25, 2,5, 25 | À la dose de 0,25 mg/kg : baisse de poids chez trois animaux entre les semaines 24 et 49. Baisse du poids de la rate, des reins et des testicules chez les mâles. À la dose de 25 mg/kg : hausse des α_2 -globulines chez les mâles. Baisse du poids absolu du cerveau chez les mâles. |

Mutagénicité et carcinogénicité

Le trandolapril ne s'est pas révélé mutagène au cours du test d'Ames, de la recherche de mutation génique avec *S. cerevisiae* et dans les cellules V79. La recherche d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains et les cellules CHO (cellules d'ovaire de hamster chinois), ainsi que le test du micronucleus chez la souris ont tous donné des résultats négatifs.

On n'a observé aucun signe d'effet carcinogène quand on a administré le trandolapril par gavage pendant 18 mois à des souris CD-1 mâles et femelles à des doses ≤ 25 mg/kg/jour ou à des rats Sprague Dawley mâles et femelles à des doses ≤ 8 mg/kg/jour.

Reproduction et tératologie

Le **tableau 14** résume les résultats de reproduction et de tératologie après l'administration de trandolapril chez l'animal.

Tableau 14 Résultats de reproduction et de tératologie après l'administration de trandolapril chez l'animal

| Espèce | Nombre d'animaux par groupe | Dose (mg/kg/jour) | Durée de l'administration | Résultats |
|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------|---|--|
| Rat (Sprague Dawley) | 30 M, 30 F | 0,1, 10, 100 | M : 60 jours avant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 30 de la gestation | Aux doses de 10 et de 100 mg/kg/jour les fœtus présentaient une dilatation des uretères et une cavitation du bassinnet du rein plus marquée. |
| Rat (Sprague Dawley) | 24 F | 0, 100, 300, 1,000 | Jours 6 – 15 de la gestation | À la dose de 1 000 mg/kg : dilatation du bassinnet du rein et des uretères. |
| Lapin albinos (New Zealand) | 21 F | 0, 0,2, 0,4, 0,8 | Jours 6 - 18 de la gestation | À la dose de 0,8 mg/kg : intoxication de la mère, effets marqués sur l'état physique des survivants, augmentation de la perte d'embryons avant et après l'implantation. Certains fœtus présentaient des malformations multiples du crâne, de la cavité buccale, des vaisseaux sanguins du cœur, etc. À la dose de 0,4 mg/kg : détérioration de l'état de la mère, pas d'effets associés de façon régulière au traitement sur le développement du fœtus. |
| Lapin (HYLA) | 15 F | 0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8 | Jours 6 - 18 de la gestation | Aux doses de 0,4 et de 0,8 mg/kg : perte de poids, tremblements, diarrhée et mort, dilatation du bassinnet du rein. Aux doses de 0,1 et de 0,2 mg/kg : hausse du taux de pertes fœtales, dilatation du bassinnet du rein. |
| Singe (cynomolgus) | 6 F | 0, 50, 250 | Jours 20 - 50 de la gestation | À toutes les doses : aucun signe de tératogénèse. |
| Singe (cynomolgus) | 10 F | 0, 5, 25, 125 | Jours 20 - 50 de la gestation | À toutes les doses : légère baisse du poids corporel. Pas de malformations liées au traitement. Aux doses de 5 et de 25 mg/kg : quatre avortements. À la dose de 125 mg/kg : sept avortements. |

RÉFÉRENCES

1. Bevan EG *et al.* Effect of Renal Function on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Trandolapril. *Brit J Pharmacol* 1992;33(2):237.
2. Brown NL *et al.* Angiotensin-converting Enzyme Inhibition, Antihypertensive Activity and Hemodynamic Profile of Trandolapril (RU44570). *Eur J Pharmacol* 1988;148:79-91.
3. Chevillard C *et al.* Cardiovascular Actions and Tissue-converting Enzyme inhibitory effects of Chronic enalapril and Trandolapril treatment of Spontaneously Hypertensive Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14:297-301.
4. Conen H *et al.* Pharmacologic Profile of Trandolapril, a New Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor. *Am Heart J* 1993;125:1525-31.
5. De Ponti F *et al.* Pharmacological Activity and Safety of Trandolapril (RU44570) in Healthy Volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:149-53.
6. Dutrey-Dupagne C *et al.* . Effects of the Converting Enzyme Inhibitor Trandolapril on Short-term Variability of Blood Pressure in Essential Hypertension. *Clin Auton Res* 1991;1:303-7.
7. Gaillard CA, Leeuw PW. Clinical Experiences with Trandolapril. *Am Heart J* 1993;125:1542-6.
8. Guidicelli JF *et al.* Angiotensin-converting Enzyme Inhibition: Systemic and Regional Hemodynamics in Rats and Humans. *Am J Hypertens* 1991;4:258S-262S.
9. Køber L *et al.* A Clinical Trial of the Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *NE J Med* 1995;333(5):1-1676.
10. Mancia G *et al.* Evaluation of the Antihypertensive Effect of Once-a-day Trandolapril by 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Cardiol* 1992;70:60D-66D.
11. Nguyen Cong Duc L, Brunner HR. Trandolapril in Hypertension: Overview of a New Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor. *Am J Cardiol* 1992;70:27D-34D.
12. Patat A *et al.* Safety and Tolerance of Single Oral Doses of Trandolapril (RU44570), a New Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:17-23.
13. Monographie de produit - Pr MAVIK® (gélules de trandolapril) 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg. BGP Pharma ULC, contrôle 227932 Date de révision: 16 septembre 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-TRANDOLAPRIL Capsules de trandolapril

Lisez ce document attentivement avant de commencer à prendre APO-TRANDOLAPRIL et à chaque renouvellement d'ordonnance. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d' APO-TRANDOLAPRIL. Discutez de votre maladie et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-lui s'il y a des renseignements nouveaux au sujet d'APO-TRANDOLAPRIL.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-TRANDOLAPRIL est utilisé dans le traitement :

- de l'hypertension artérielle;
- des patients ayant subi une crise cardiaque.

Votre mode de vie

Il est tout aussi important de modifier votre mode de vie que de prendre votre médicament. En collaborant avec votre médecin, vous pouvez aider à réduire les risques de présenter des complications de l'hypertension, tout en conservant le mode de vie auquel vous êtes habitué(e). Dans ce but, votre médecin pourrait vous conseiller des changements à apporter à votre consommation d'alcool et à votre alimentation. Il vous recommandera sans doute aussi de faire de l'exercice de façon régulière et d'éviter complètement de fumer.

Comment agit ce médicament :

APO-TRANDOLAPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les inhibiteurs de l'ECA se reconnaissent facilement par le nom de leur ingrédient médicinal qui se termine par le suffixe « -PRIL ».

Ce médicament ne guérira pas votre maladie. Il aidera à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre APO-TRANDOLAPRIL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Même si vous ne ressentez aucun symptôme pendant des années, l'hypertension peut entraîner un accident cérébrovasculaire, une crise cardiaque, une maladie rénale et d'autres problèmes graves. L'hypertension est le terme médical utilisé pour désigner la haute pression. Quand le sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression sur la paroi de ces vaisseaux, comme l'eau exerce une pression sur la paroi d'un tuyau d'arrosage. La tension artérielle correspond à cette pression. Lorsque la tension artérielle est élevée (comme la pression de l'eau dans un tuyau d'arrosage dont l'embout est partiellement fermé), il peut y avoir des lésions au cœur et aux vaisseaux sanguins.

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

Ne prenez pas APO-TRANDOLAPRIL si:

- vous êtes allergique au trandolapril ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux qui entrent dans la composition du médicament;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (angioœdème) à un inhibiteur de l'ECA ou sans cause connue, qui s'est manifestée notamment par une enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une soudaine difficulté à respirer ou à avaler. Avisez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé;
- on vous a diagnostiqué un angio-œdème héréditaire, soit un risque accru de présenter une réaction allergique qui se transmet dans la famille. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une chirurgie, une grippe ou une intervention chez le dentiste;
- vous prenez Entresto® (sacubitril/valsartan), à cause du risque accru de réaction allergique grave entraînant une enflure du visage et de la gorge (angio-œdème) lorsqu'il est pris avec APO-TRANDOLAPRIL. Vous devez attendre au moins 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre APO-TRANDOLAPRIL.
- vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez®), ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), qui est un autre médicament pour abaisser votre tension artérielle (les ARA se reconnaissent à leur nom qui se termine par « -SARTAN »), ou un autre inhibiteur de l'ECA et vous êtes atteint d'une des affections suivantes :
 - diabète;
 - maladie rénale;
 - taux élevé de potassium;
 - insuffisance cardiaque avec tension artérielle basse.
- vous présentez un rétrécissement des artères dans un ou les deux reins (sténose de l'artère rénale);
- vous êtes atteint d'hypotension (tension artérielle basse);
- vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse. L'utilisation d'APO-TRANDOLAPRIL pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé, voire même entraîner sa mort;
- vous allaitez. APO-TRANDOLAPRIL passe dans le lait maternel;
- vous avez l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose,

- déficit en lactase de Lapp,
- syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose;

le lactose compte en effet parmi les ingrédients non médicinaux d'APO-TRANDOLAPRIL.

L'ingrédient médicinal est :

Trandolapril

Les ingrédients non médicinaux sont :

lactose anhydre, D & C Yellow 10 (seulement pour 4 mg), FD & C Blue 1, FD & C Red 40, FD & C Yellow 6 (seulement pour 1 mg), oxyde de fer jaune (seulement pour 0,5 mg), laurylsulfate de sodium le dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Capsules à 0,5 mg, à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives – Grossesse

APO-TRANDOLAPRIL ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse pendant que vous prenez APO-TRANDOLAPRIL, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser APO-TRANDOLAPRIL si :

- vous prenez des succédanés de sel ou des aliments contenant du potassium, des suppléments potassiques ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau]);
- vous avez le diabète ou êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou êtes atteint d'une maladie des valvules cardiaques;
- vous avez eu une crise cardiaque ou un accident cérébrovasculaire;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes dialysé ou subissez une aphérèse des lipoprotéines de basse densité ou LDL (un traitement pour enlever le cholestérol des LDL du sang);
- vous êtes déshydraté ou avez des vomissements, de la diarrhée ou une transpiration excessifs;
- vous êtes peut-être allergique à APO-TRANDOLAPRIL (ou à tout autre médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle), y compris à l'un ou l'autre de ses ingrédients non médicinaux. (Voir la rubrique « **Les ingrédients non médicinaux sont** » pour en connaître la liste complète.)

- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir des injections d'insensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous suivez un régime alimentaire faible en sel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez®, pour abaisser votre tension artérielle. L'emploi simultané de tels médicaments avec APO-TRANDOLAPRIL n'est pas recommandé;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Les ARA se reconnaissent à leur nom qui se termine par « -SARTAN ». L'emploi simultané de tels médicaments avec APO-TRANDOLAPRIL n'est pas recommandé;
- vous prenez un antibiotique contenant du triméthoprime et du sulfaméthoxazole;
- vous prenez l'un des médicaments suivants, car le risque d'angio-œdème pourrait s'accroître :
 - médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe après une greffe (p. ex. sirolimus) et pour le traitement du cancer (p. ex. évérolimus et temsirolimus);
 - sitagliptine ou autres gliptines (pour traiter le diabète de type 2);
 - inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN);
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous êtes atteint de lupus ou de sclérodémie.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant votre traitement par APO-TRANDOLAPRIL. Exposez-vous le moins possible au soleil avant de savoir comment vous réagissez.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale au cours de laquelle vous recevrez un anesthésiant, assurez-vous de dire au médecin ou au dentiste que vous prenez APO-TRANDOLAPRIL.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent demander une attention particulière, attendez de voir comment vous répondez au traitement par APO-TRANDOLAPRIL. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose et quand la dose est augmentée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines et minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits de médecine douce.

Les médicaments qui suivent peuvent interagir avec APO-TRANDOLAPRIL:

- agents augmentant le potassium dans le sang, comme les succédanés de sel contenant du potassium, les suppléments potassiques, les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de diurétiques [médicaments qui éliminent l'eau], par exemple la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride) ou le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole); cyclosporine (médicament immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet d'un organe après une greffe); héparine (médicament utilisé pour éclaircir le sang et éviter les caillots);
- alcool (qui pourrait causer une baisse de la tension artérielle, des étourdissements et un évanouissement);
- allopurinol (médicament utilisé pour traiter la goutte);
- antiacides;
- antidépresseurs (médicaments utilisés pour maîtriser votre dépression);
- agents antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux utilisés pour maîtriser votre glycémie;
- venin d'abeilles ou de guêpes contenu dans les injections d'insensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- antihypertenseurs, y compris les diurétiques (pilules pour éliminer l'eau de votre organisme, p. ex., l'hydrochlorothiazide), les produits contenant de l'alisquirène (p. ex., Rasilez®) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA);
- corticostéroïdes utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations;
- agents cytostatiques (médicaments utilisés dans le traitement du cancer);
- sulfate de dextran (médicament utilisé dans l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité, pour enlever le cholestérol du sang);
- digoxine (médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers);
- or (utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde);
- agents immunosuppresseurs (médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'un organe transplanté ou pour traiter les maladies auto-immunes);
- anesthésiques par inhalation;
- inhibiteurs de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) utilisés pour réduire la capacité du corps à rejeter une greffe (p. ex., sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer (p. ex., temsirolimus, évérolimus);
- lithium (médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire);
- nifédipine à libération prolongée (médicament utilisé pour traiter les douleurs thoraciques ou pour abaisser la tension artérielle);
- agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)(médicaments utilisés pour réduire la douleur et l'enflure, p. ex., l'ibuprofène, le naproxène, le célécoxib et l'acide acétylsalicylique [aspirine] utilisé à des doses plus fortes);
- procaïnamide (médicament utilisé pour traiter les battements de cœur irréguliers);
- co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole); inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle chez l'adulte :

Prenez APO-TRANDOLAPRIL exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. La posologie doit être personnalisée. La dose initiale recommandée d'APO-TRANDOLAPRIL est de 1 mg une fois par jour. Au fil du temps, votre médecin peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 4 mg, une fois par jour. En présence d'insuffisance hépatique ou rénale, la dose initiale recommandée est de 0,5 mg, une fois par jour. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure chaque jour. Vous pouvez prendre APO-TRANDOLAPRIL avec un repas ou à jeun si vous préférez.

Quand vous prenez votre première dose d'APO-TRANDOLAPRIL, votre tension artérielle peut descendre de façon marquée, et vous pouvez éprouver la sensation d'avoir la tête légère. Cet effet devrait disparaître une fois que votre organisme se sera habitué à APO-TRANDOLAPRIL. S'il persiste, parlez-en à votre médecin, qui pourra réduire la dose de médicament ou vous en prescrire un autre.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'APO-TRANDOLAPRIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Parmi les symptômes de surdosage attendus avec des médicaments comme d'APO-TRANDOLAPRIL, on compte : chute marquée de la tension artérielle, choc, stupeur, et rythme cardiaque anormalement bas.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose de d'APO-TRANDOLAPRIL, vous devez la prendre dès que vous constatez l'oubli, s'il s'agit de la même journée. Sinon, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Vous devez attendre le moment prévu pour la dose suivante. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS INDÉSIRABLES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-TRANDOLAPRIL peut entraîner des effets indésirables. Une fois que vous avez

commencé à prendre APO-TRANDOLAPRIL, il est important d'aviser sans tarder votre médecin de l'apparition de tout symptôme inexplicé que vous pourriez ressentir. Parmi les effets indésirables fréquents, on compte la toux et les étourdissements. Parmi les effets indésirables occasionnels, on compte :

- Maux de tête
- Symptômes pseudo-grippaux, tels que maux de gorge, fièvre, malaise, douleurs ou faiblesse musculaires
- Éruptions cutanées
- Nausée, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, perte d'appétit (anorexie)
- Fatigue
- Sensation de tête légère, confusion
- Humeur triste (dépression)
- Vision trouble
- Confusion
- Dermate
- Sinusite et rhinite

Si l'un ou l'autre de ces effets vous semble particulièrement intense, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

APO-TRANDOLAPRIL peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer des tests sanguin et en interprétera les résultats.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|---------------------|---|--|-------------------|---|
| | | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| | évanouissements, des étourdissements ou une sensation de tête légère peuvent se manifester lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. | | | |
| | Augmentation du taux de potassium dans le sang Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise. | | √ | |
| Peu fréquent | Réactions allergiques (angioedème) Enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, des yeux, des membres, de la gorge ou difficulté à avaler ou à respirer. | | | √ |
| | Angio-oedème intestinal Douleur abdominale pouvant s'intensifier après avoir | | | √ |

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|-------------------|---|--|-------------------|---|
| | | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Réactions d'hypersensibilité Urticaire, éruption cutanée ou autre effet touchant la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre | | | √ |
| | Faible tension artérielle Des | √ | | |

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|---|--|-------------------|---|
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| mangé, nausées, vomissements, crampes intestinales. | | | |
| Troubles rénaux Changement de la fréquence à laquelle vous urinez, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue. | | √ | |
| Jaunisse (trouble du foie) Jaunissement des yeux et de la peau, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit. | | | √ |
| Perturbation électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers. | | √ | |
| Rare | | √ | |
| | | | |

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement |
|---|--|-------------------|---|
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Echymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse. | | | |
| Diminution du nombre de globules blancs Infections, fatigue, fièvre, douleurs et symptômes similaires à ceux de la grippe. | | √ | |
| Fréquence inconnue | | | |
| Nécrolyse épidermique toxique Desquamation grave de la peau, particulièrement à la bouche et aux yeux. | | | √ |
| Syndrome de Stevens-Johnson Cloques sur les membranes muqueuses de la peau, notamment la bouche, les lèvres, les paupières et les organes génitaux. | | | √ |

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par APO-TRANDOLAPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver APO-TRANDOLAPRIL dans son contenant d'origine entre 15 et 25 °C. Ne pas conserver le médicament au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. **Conserver ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-TRANDOLAPRIL:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir qui contient les renseignements pour les consommateur en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Date de préparation : 6 decembre 2019

Entresto® et Rasilez® sont des produits de Novartis Pharma Canada Inc.