

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-FOSINOPRIL

(fosinopril sodique)

Comprimés de 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 7 mars 2024

www.tevacanada.com

N° de contrôle de la présentation : 280055

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-FOSINOPRIL

(fosinopril sodique)

Comprimés de 10 mg et 20 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée ainsi que pour celui de l'insuffisance cardiaque œdémateuse symptomatique.

Après administration par voie orale, TEVA-FOSINOPRIL, qui est un promédicament de type ester, est rapidement hydrolysé en fosinoprilate, son principal métabolite actif.

L'ECA est une peptidyl dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice qui stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'inhibition de l'activité de l'ECA entraîne une réduction des taux d'angiotensine II et donc une diminution de la vasoconstriction et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution des taux d'aldostérone peut quant à elle entraîner une légère augmentation des taux de potassium sérique. La réduction des concentrations d'angiotensine II et l'absence de rétro-inhibition de la sécrétion rénale de rénine entraînent une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kinase II. Par conséquent, le fosinopril peut perturber la dégradation de la bradykinine, puissant peptide vasodilatateur. On ignore cependant si ce phénomène contribue ou non à l'effet thérapeutique de TEVA-FOSINOPRIL.

Bien que le mécanisme par lequel TEVA-FOSINOPRIL abaisse la pression sanguine résulte principalement, semble-t-il, de la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, TEVA-FOSINOPRIL possède un effet hypotenseur même chez les personnes qui ont de faibles taux de rénine.

Les effets hypotenseurs des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont généralement moins prononcés chez les sujets de race noire que chez les autres.

PHARMACOCINÉTIQUE ET MÉTABOLISME

Le fosinopril (le promédicament) est absorbé lentement après administration par voie orale. L'absorption absolue du fosinopril correspond à environ 36 % de la dose orale. Le principal site d'absorption est l'intestin grêle proximal (duodénum/jéjunum). Bien que la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal puisse ralentir l'absorption du fosinopril, la quantité totale absorbée est essentiellement la même que lorsque le sujet est à jeun. La biodisponibilité du fosinoprilate est cependant réduite d'environ 20 %.

Rapide et complète, l'hydrolyse du fosinopril en fosinoprilate se produit probablement dans la muqueuse gastro-intestinale et le foie.

Après administration d'une dose orale de fosinopril radiomarqué à des sujets en bonne santé, 75 % de la radioactivité plasmatique est émise par le fosinoprilate, 20 % à 30 % par du fosinoprilate glucuroconjugué et 1 % à 5 % par du fosinoprilate p-hydroxylé. Dans l'urine, 75 % du médicament est excrété sous forme de fosinoprilate, le reste étant principalement constitué de fosinoprilate glucuroconjugué. Chez le rat, le p-hydroxyfosinoprilate est tout aussi actif que le fosinoprilate, mais le dérivé glucuroconjugué est dépourvu d'activité inhibitrice.

L'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) sont directement proportionnelles à la dose de fosinopril administrée, qu'il s'agisse d'une dose unique ou de doses répétées. Les concentrations atteignent leur maximum environ trois heures (t_{max}) après l'administration du médicament, indépendamment de la dose administrée.

La demi-vie d'accumulation résultante du fosinoprilate chez des hypertendus jouissant d'une fonction rénale et d'une fonction hépatique normales est de 11,5 heures en moyenne, tandis que chez ceux qui souffrent d'insuffisance cardiaque, elle est de 14 heures. Le fosinoprilate est fortement lié aux protéines ($\geq 95\%$) ; il possède un volume de distribution relativement faible et ne se lie à peu près pas aux éléments figurés du sang.

Après administration intraveineuse, le fosinoprilate est éliminé à part égale par le foie et le rein. Après administration orale d'une dose radiomarquée de fosinopril, environ cinquante pour cent de la dose absorbée est excrétée dans l'urine et le reste dans les fèces. Chez les sujets en bonne santé, la clairance corporelle moyenne du fosinoprilate intraveineux se situe entre 26 et 39 mL/min.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques du fosinoprilate (comprenant l'absorption, la biodisponibilité, la liaison aux protéines et la biotransformation/métabolisme) ne sont pas tellement modifiés par l'insuffisance rénale. En effet, la clairance corporelle totale du fosinoprilate chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min/1,73 m²) équivaut à environ 50 % de celle que l'on observe chez les patients en bonne santé. Or étant donné que l'élimination hépatobiliaire compense en partie la diminution de l'élimination rénale, la

clairance corporelle du fosinoprilate ne varie à peu près pas, quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, même s'il s'agit du stade terminal (clairance de la créatinine < 10 mL/min/1,73 m²). Une légère augmentation de l'ASC de la concentration plasmatique (inférieure à 2 fois l'ASC observée chez les sujets normaux) a été observée chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale à des degrés divers, y compris chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'élimination du fosinoprilate par hémodialyse ou dialyse péritonéale équivaut à environ 2 % et 7 % de la clairance de l'urée respectivement.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Le degré de l'absorption n'est pas modifié chez les insuffisants hépatiques (cirrhose alcoolique ou biliaire). L'ASC moyenne du fosinoprilate observée dans les études pharmacocinétiques portant sur l'administration d'une dose unique ou de doses multiples était substantiellement plus élevée (50 % à 100 %) chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique que chez les patients en bonne santé. L'hydrolyse du fosinopril n'est pas grandement affectée, mais elle peut être plus lente. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique peuvent présenter des concentrations plasmatiques élevées de fosinopril non métabolisé.

Personnes âgées : Les paramètres pharmacocinétiques du fosinoprilate sont sensiblement les mêmes chez les hommes de 65 à 74 ans présentant une fonction hépatique et une fonction rénale cliniquement normales que chez les sujets plus jeunes (20 à 35 ans).

Le fosinoprilate traverse la barrière placentaire des animaux gravides.

Les études menées chez l'animal indiquent que le fosinopril et le fosinoprilate ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

PHARMACODYNAMIE

L'administration de fosinopril sodique à des patients souffrant d'hypertension essentielle légère ou modérée réduit la pression sanguine en décubitus ou en station verticale sans entraîner d'effet appréciable sur la fréquence cardiaque. L'action antihypertensive du médicament se fait sentir moins d'une heure après l'administration d'une dose unique et la réduction de la pression culmine généralement après un délai de 3 à 6 heures. Chez certains patients, plusieurs semaines peuvent s'écouler avant que l'effet du médicament ne soit maximal. Aux doses recommandées, l'effet hypotenseur du fosinopril se maintient durant toute la durée de l'intervalle posologique (24 heures) chez la plupart des patients. Il semble qu'à posologie quotidienne égale, le fosinopril sodique soit aussi efficace chez les patients âgés (de plus de 65 ans) que chez les sujets plus jeunes.

Utilisés en concomitance, le fosinopril sodique et les diurétiques thiazidiques entraînent une chute de pression plus marquée que lorsque ces agents sont utilisés seuls.

L'interruption brusque du traitement n'a pas entraîné d'augmentation rapide de la pression sanguine.

Dans le cadre d'études hémodynamiques menées auprès de sujets légèrement ou modérément hypertendus, les patients ont présenté la même réponse (variation de la pression sanguine, de la fréquence cardiaque, de l'index cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique) à divers stimuli (p. ex., exercices isométriques, épreuve d'orthostatisme avec tête inclinée à 45° et épreuve de stimulation mentale) après trois mois de traitement qu'avant, ce qui donne à penser que le fosinopril sodique ne modifie pas l'action du système nerveux sympathique. La réduction de la pression sanguine générale semble résulter d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique sans effet cardiaque réflexe. De même que le taux de filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal, splanchnique, cérébral et musculo-squelettique n'a pas subi de modification par rapport à sa valeur initiale.

L'administration de fosinopril sodique à des insuffisants cardiaques réduit la précharge et la postcharge, ce qui se traduit par une augmentation du débit cardiaque sans tachycardie réflexe. Aux doses recommandées, les effets hémodynamiques du fosinopril se maintiennent durant toute la durée de l'intervalle posologique (24 heures) chez la plupart des patients.

L'administration de fosinopril sodique à des hypertendus souffrant de protéinurie ou d'oligoalbuminurie a entraîné une réduction importante de l'excrétion urinaire de l'albumine.

Les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude comparative croisée à deux permutations portant sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de fosinopril — TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) 20 mg et Monopril® 20 mg de Bristol-Myers Squibb Canada Inc. — sont présentés ci-après.

Paramètres pharmacocinétiques du fosinoprilate issu de deux formulations de fosinopril (administration à jeun)

| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | | |
|--|------------------------------|---------------------------|---|
| | TEVA-FOSINOPRIL 1 x 20 mg | Monopril®* 1 x 20 mg | Rapport des moyennes géométriques (%) |
| ASC _T (ng•h/mL) | 1784,2 1897,6 (34,4 %) | 1885,5 1989,4 (31,6 %) | 95 |
| ASC _I (ng•h/mL) | 1827,5 1942,7 (34,1 %) | 1926,6 2032,1 (31,5 %) | 95 |
| C _{max} (ng/mL) | 232,20 246,35 (33,5 %) | 245,20 256,20 (28,3 %) | 95 |
| t _{max} ** (h) | 3,521 (15,9 %) | 3,729 (17,7 %) | — |
| t _{1/2} ** (h) | 15,21 (29,3 %) | 15,55 (23,50 %) | — |

* Les comprimés Monopril®, fabriqués par Bristol-Myers Squibb Canada Inc., ont été achetés au Canada.

** La valeur des paramètres t_{\max} et $t_{1/2}$ est indiquée sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) est indiqué seul ou en association avec un diurétique thiazidique pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

Le risque d'œdème de Quincke doit être pris en considération lorsqu'on utilise TEVA-FOSINOPRIL (voir MISES EN GARDE).

Normalement, TEVA-FOSINOPRIL doit être utilisé chez les patients chez qui l'administration de diurétiques ou de bêtabloquants s'est révélée inefficace ou a entraîné des effets secondaires trop gênants.

TEVA-FOSINOPRIL peut également être administré comme traitement initial d'essai chez les patients chez qui les diurétiques ou les bêtabloquants sont contre-indiqués ou chez les patients souffrant d'une affection dans laquelle ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-FOSINOPRIL n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'hypertension d'origine rénovasculaire, aussi ce médicament n'est-il pas recommandé pour le traitement de cette affection.

On n'a pas établi non plus l'innocuité et l'efficacité de l'emploi de TEVA-FOSINOPRIL avec d'autres antihypertenseurs que les diurétiques thiazidiques.

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

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ainsi que chez ceux qui ont des antécédents d'œdème de Quincke associé à une administration passée d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

MISES EN GARDE

Mises en garde importantes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse peut nuire au fœtus, voire causer son décès. C'est pourquoi l'administration de TEVA-FOSINOPRIL doit être interrompue le plus tôt possible après que la grossesse a été confirmée (voir MISES EN GARDE ; Utilisation durant la grossesse et Renseignements destinés aux patients).

Cedème de Quincke cervico-facial

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, fosinopril sodique compris. Ce type d'œdème pouvant être fatal s'il s'étend au larynx, l'administration de TEVA-FOSINOPRIL doit être interrompue immédiatement en cas de stridor laryngé ou d'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, et le patient doit être traité selon les normes établies, puis placé sous étroite surveillance jusqu'à ce que l'œdème se soit résorbé. L'œdème disparaît habituellement tout seul lorsqu'il n'intéresse que le visage et les lèvres, mais des antihistaminiques peuvent quand même être utilisés pour soulager les symptômes. Lorsqu'il touche la langue, la glotte ou le larynx et qu'il est susceptible d'obstruer les voies respiratoires, l'œdème doit faire rapidement l'objet d'un traitement médical approprié (comprenant, sans s'y limiter, l'administration de 0,3 à 0,5 mL d'épinéphrine 1:1000 par voie sous-cutanée) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La fréquence d'œdème de Quincke lors d'un traitement par inhibiteurs de l'ECA est plus élevée chez le Noirs que chez les autres patients.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke sans relation avec les inhibiteurs de l'ECA peuvent être davantage exposés à cette complication durant un traitement par inhibiteurs de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Cedème de Quincke intestinal

De rares cas d'œdème de Quincke intestinal ont été signalés chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA. Ces patients avaient des douleurs abdominales (accompagnées ou non de nausées et de vomissements) et certains d'entre eux n'avaient aucun antécédent et présentaient des concentrations normales d'estérase C-1. Le diagnostic d'œdème de Quincke a été posé à la suite d'examens tels que la tomодensitométrie ou l'échographie de la région abdominale, ou encore lors d'une intervention chirurgicale. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement. L'œdème de Quincke intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel en cas de douleurs abdominales chez un patient sous inhibiteurs de l'ECA.

Hypotension

Des cas d'hypotension symptomatique se sont produits à la suite de l'administration de fosinopril sodique, généralement après la première ou la deuxième dose, ou encore lors

d'une hausse de la posologie. L'hypotension risque davantage de frapper les patients présentant une hypovolhémie consécutive à la prise de diurétiques, à l'adoption d'un régime alimentaire hyposodé, à la dialyse, à la diarrhée ou à des vomissements. L'hypovolhémie ou la déplétion sodée doivent être corrigées avant que ne commence le traitement par TEVA-FOSINOPRIL.

En plus d'être associés à l'oligurie et/ou à une hyperazotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale et/ou au décès, les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une hypotension excessive chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque grave, avec ou sans insuffisance rénale associée. Une chute excessive de la pression peut causer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral chez les patients qui souffrent de cardiopathie ou de maladie cardiovasculaire ischémiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Compte tenu du risque de chute de pression chez ces patients, le traitement par TEVA-FOSINOPRIL doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis de près pendant la première semaine du traitement, ainsi que chaque fois qu'on augmente la dose de TEVA-FOSINOPRIL ou de diurétiques. Il faut songer à réduire la dose de diurétiques chez les patients normotendus ou hypotendus qui ont reçu de fortes doses de diurétiques déjà ou qui sont hyponatrémiques.

En cas d'hypotension, placer le patient en supination et, au besoin, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui peut généralement être administré sans problème une fois que l'expansion volumique a fait remonter la pression sanguine. Il faut cependant songer à réduire la dose de TEVA-FOSINOPRIL et/ou celle du diurétique administré en concomitance.

Neutropénie/agranulocytose

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse ont été observés avec les inhibiteurs de l'ECA. Cependant, d'après les connaissances actuelles, non seulement la fréquence de pareils troubles est-elle faible avec le fosinopril sodique, mais aucun lien de cause à effet n'a été établi avec TEVA-FOSINOPRIL. Songer à effectuer des numérations leucocytaires périodiques, en particulier chez les patients souffrant de collagénose avec atteinte vasculaire et/ou d'insuffisance rénale.

Emploi durant la grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse est associée à une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales, aussi le traitement par TEVA-FOSINOPRIL doit-il être interrompu le plus tôt possible après confirmation de la grossesse.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des troubles fœtaux et néonataux, notamment à des cas d'hypotension, d'hypoplasie du crâne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible et de décès. Des cas d'oligoamnios ont également été signalés, lesquels étaient probablement dus à la diminution de la fonction rénale du fœtus ; ces cas d'oligoamnios ont été associés à des contractures des membres du fœtus, à des malformations craniofaciales ainsi qu'à une hypoplasie pulmonaire.

Naissance prématurée, persistance du canal artériel et autres malformations structurales du cœur ainsi que diverses malformations neurologiques ont également été signalées par suite de l'exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

Il faut surveiller de près tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA. En cas d'oligurie, il faut s'attacher à stabiliser la pression sanguine et l'irrigation rénale. Il peut être nécessaire de recourir à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse pour contrer l'hypotension ou l'insuffisance rénale, mais il faut savoir que, d'après l'expérience clinique limitée qu'on en a, ces interventions ne sont pas nécessairement bienfaitrices. L'élimination du fosinoprilate par hémodialyse ou dialyse péritonéale équivaut à environ 2 % et 7 % respectivement de la clairance de l'urée.

Données obtenues chez l'animal : Le fosinopril s'est avéré toxique pour les lapines gravides à partir de 2,5 jusqu'à 40 mg/kg/j (environ 3 à 50 fois la dose maximale administrée chez l'homme). L'embryon, quant à lui, n'a pas survécu à des doses de 10 et 40 mg/kg/j (environ 12 et 50 fois la dose maximale administrée chez l'homme). Ces effets sont probablement dus à la chute de pression marquée qu'entraîne l'inhibition de l'ECA chez cette espèce animale. Aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le lapin, quelle que fût la dose administrée.

Chez les rates gravides, le fosinopril s'est avéré toxique à toutes les doses évaluées, soit de 25 à 400 mg/kg/j (environ 30 à 500 fois la dose maximale administrée chez l'homme). Une légère diminution du poids du placenta et du degré d'ossification a été observée à toutes les doses. De même, une diminution du poids a été notée chez les fœtus portés par les mères ayant reçu la dose élevée. Trois malformations bucco-faciales semblables ont été observées chez les petits des animaux ayant reçu le fosinopril, de même qu'un cas de transposition viscérale chez l'un des fœtus. On ignore cependant dans quelle mesure ces anomalies sont associées au traitement.

Emploi durant l'allaitement

Étant donné que les inhibiteurs de l'ECA se retrouvent en concentrations décelables dans le lait maternel, l'emploi de ces agents durant l'allaitement n'est pas recommandé.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

Chez certains patients sensibles, l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone entraîne une modification de la fonction rénale. Chez ceux dont cette fonction peut dépendre du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale en présence d'un seul rein ou encore une insuffisance cardiaque grave, l'administration d'agents qui inhibent ce système a été associée à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et,

dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. L'administration concomitante de diurétiques chez les patients sensibles peut augmenter ces risques.

Il faut donc faire une évaluation appropriée de la fonction rénale avant d'administrer TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique).

Chirurgie/anesthésie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent augmenter les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Au cours de la chirurgie ou de l'anesthésie par des agents qui produisent une hypotension, le fosinopril bloque la formation d'angiotensine II qui serait normalement formée à la suite de la libération compensatrice de rénine. L'hypotension due à ce mécanisme peut être corrigée par expansion volumique.

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

Une augmentation des taux de potassium sérique (supérieure à 5,5 mEq/L) a été observée chez environ 2,6 % des hypertendus ayant reçu du fosinopril sodique dans le cadre d'études cliniques. Dans la plupart des cas, il s'agissait de hausses isolées qui n'ont pas duré, malgré la poursuite du traitement. Moins de 0,1 % des patients hypertendus ont dû abandonner le traitement en raison d'hyperkaliémie. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'emploi concomitant d'agents utilisés pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres agents associés à une augmentation des taux sériques de potassium (p. ex., l'héparine) (voir PRÉCAUTIONS — Interactions médicamenteuses, EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions anaphylactoïdes au contact de certains types de membranes dialysantes

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez certains patients dialysés par un appareil muni d'une membrane à débit élevé (p. ex., membrane en polyacrylonitrile) en même temps qu'ils recevaient un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue immédiatement si le patient présente des nausées, des crampes abdominales, une sensation de brûlure, un œdème de Quincke, de la dyspnée ou une hypotension marquée. Ces symptômes ne sont pas soulagés par l'administration d'antihistaminiques. Un autre type de membrane ou une autre classe d'antihypertenseurs doivent être utilisés chez ces patients.

Désensibilisation et réaction anaphylactoïdes

Certains patients recevant un inhibiteur de l'ECA ont connu une réaction anaphylactoïde mettant leur vie en danger lors d'une désensibilisation par venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Cette réaction a pu être évitée par une interruption temporaire (de 24 heures) de la prise d'inhibiteurs de l'ECA, mais elle s'est manifestée de nouveau lors de provocations involontaires subséquentes.

Sténose aortique valvulaire

On peut craindre, en théorie, que l'administration de vasodilatateurs aux patients souffrant de sténose aortique valvulaire n'entraîne une diminution de l'irrigation coronarienne, la diminution de la post-charge étant moins prononcée chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique) et hausse des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été observées au cours d'un traitement par inhibiteurs de l'ECA (incluant le fosinopril sodique) chez des patients présentant ou non une anomalie hépatique préexistante (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration de fosinopril sodique a dû être interrompue chez 0,7 % des patients en raison d'une hausse des transaminases sériques. Dans la plupart des cas, les valeurs sont retournées à la normale une fois le traitement interrompu.

On recommande d'effectuer une série complète d'épreuves de la fonction hépatique — ainsi que toute autre exploration jugée nécessaire — si le patient se plaint de symptômes inexpliqués, en particulier au cours des premières semaines ou des premiers mois du traitement. On songera également à interrompre l'administration de TEVA-FOSINOPRIL si cela s'avère approprié.

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on emploie TEVA-FOSINOPRIL chez des patients qui présentent une anomalie hépatique préexistante. En pareil cas, il convient de vérifier les paramètres hépatiques initiaux du malade avant de commencer le traitement, puis de surveiller de près sa réponse ainsi que les effets métaboliques par la suite.

Toux

Des cas de toux ont été signalés avec l'emploi de TEVA-FOSINOPRIL. La toux induite par les inhibiteurs de l'ECA présente la caractéristique d'être persistante mais non productive et de disparaître après l'arrêt du traitement ou après une réduction de la posologie. La toux induite par TEVA-FOSINOPRIL doit donc être prise en considération lors du diagnostic différentiel de la toux.

Allaitement

Étant donné que les inhibiteurs de l'ECA se retrouvent en concentrations décelables dans le lait maternel, l'emploi de ces agents durant l'allaitement n'est pas recommandé.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-FOSINOPRIL n'ont pas été établies chez les enfants, aussi ce produit ne devrait-il pas leur être administré.

Emploi chez les personnes âgées

Bien qu'aucune différence n'ait été remarquée en clinique entre la réponse des aînés et celle des sujets plus jeunes, on ne doit pas écarter la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles à TEVA-FOSINOPRIL.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration concomitante de diurétiques : Les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques en concomitance peuvent parfois présenter une réduction excessive de la pression sanguine après le début du traitement, en particulier ceux qui

reçoivent des diurétiques depuis peu. On peut réduire le risque d'effet hypotenseur consécutif à la première dose de TEVA-FOSINOPRIL soit en interrompant l'administration du diurétique, soit en augmentant l'apport sodé avant de commencer le traitement par TEVA-FOSINOPRIL. Si le patient ne peut pas se passer de diurétiques, on peut alors réduire la dose initiale de TEVA-FOSINOPRIL et surveiller le patient de près pendant plusieurs heures après l'administration de cette première dose, jusqu'à ce que la pression sanguine se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La fréquence d'hyponatrémie et d'hypercréatininémie était plus élevée chez les patients recevant un diurétique en concomitance que chez les patients ne recevant que TEVA-FOSINOPRIL (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies des épreuves de laboratoire).

Agents provoquant une augmentation du potassium sérique : Étant donné que TEVA-FOSINOPRIL diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une augmentation du potassium sérique. On ne devrait donc utiliser les diurétiques d'épargne potassique — comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride — et les compléments de potassium que dans les cas d'hypokaliémie documentée et non seulement faire preuve de prudence mais également surveiller fréquemment la kaliémie, car ces agents peuvent la faire augmenter de manière importante. Les substituts de sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence.

Agents provoquant une libération de rénine : Les effets hypotenseurs de TEVA-FOSINOPRIL sont potentialisés par les antihypertenseurs qui entraînent une libération de rénine (p. ex., les diurétiques).

Lithium : Hausse de la lithémie et intoxication symptomatique au lithium ont été signalées chez des patients recevant du lithium et un inhibiteur de l'ECA en concomitance. L'administration conjointe de ces agents doit donc se faire avec prudence et des mesures périodiques de la lithémie sont recommandées. L'emploi d'un diurétique peut également faire augmenter le risque d'intoxication au lithium.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines endogènes : On a signalé que l'indométhacine peut réduire l'effet antihypertenseur d'autres inhibiteurs de l'ECA, en particulier dans les cas d'hypertension à rénine basse. D'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. l'aspirine) et inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peuvent avoir un effet similaire. Chez les patients âgés, les patients (sous diurétique ou non) qui présentent une déplétion volumique et les patients dont la fonction rénale est compromise, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA (dont le fosinopril) et d'AINS (inhibiteurs sélectifs de la COX-2 compris) peut entraîner une détérioration de la fonction rénale et mener à l'insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont habituellement réversibles. La fonction rénale des patients qui reçoivent du fosinopril et des AINS en concomitance doit être surveillés fréquemment.

Antiacides : Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration d'un antiacide (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium ou siméthicone) en concomitance

avec le fosinopril s'est traduite par une diminution des taux sériques et de l'excrétion urinaire de fosinoprilate, aussi peut-on penser que les antiacides peuvent réduire l'absorption du fosinopril. Par conséquent, si l'administration concomitante de ces deux types d'agents est indiquée, on respectera un intervalle de deux heures entre chacune des doses.

Aspirine : L'administration d'aspirine (acide acétylsalicylique) en concomitance avec le fosinopril sodique n'a pas modifié la biodisponibilité du fosinoprilate non lié. Or comme c'est le fosinoprilate libre qui, croit-on, inhibe l'ECA, la diminution de la biodisponibilité du fosinoprilate lié (30 % à 40 %) ne devrait pas avoir de conséquences importantes sur l'effet hypotenseur du fosinopril.

Digoxine : L'administration de digoxine en concomitance avec le fosinopril sodique n'a pas modifié la biodisponibilité du fosinoprilate. Le fosinopril sodique a cependant entraîné une légère diminution apparente de la biodisponibilité de la digoxine (ASC et C_{max}). S'élevant à moins de 20 %, cette diminution n'est pas, estime-t-on, pertinente du point de vue clinique.

Furosémide : Dans une étude examinant la pharmacocinétique à l'équilibre des espèces en jeu, l'administration de furosémide en concomitance avec le fosinopril sodique a entraîné une hausse de 26 % de l'ASC du fosinoprilate et de 25 % de sa C_{max} . Les taux de furosémide ont quant à eux diminué.

Warfarine : Dans une étude portant sur les interactions pharmacocinétiques avec la warfarine, la biodisponibilité, le taux de liaison aux protéines et le pouvoir anticoagulant (mesuré d'après le temps de Quick) de la warfarine n'ont pas changé appréciablement. La biodisponibilité du fosinoprilate n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de warfarine et de fosinopril.

Autres agents : La coadministration de fosinopril et de chlorthalidone, de nifédipine, de propranolol, d'hydrochlorothiazide, de cimétidine, de métoclopramide ou de propanthéline, dans le cadre d'études indépendantes portant sur les interactions pharmacocinétiques faisant suite à l'administration de doses uniques ou multiples, n'a pas modifié la biodisponibilité du fosinoprilate.

INTERACTIONS AVEC LES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Les taux de digoxine sérique mesurés avec la trousse DigiTab® RIA peuvent sembler plus faibles qu'ils ne le sont en réalité chez les patients qui prennent du fosinopril sodique. On recommande donc d'utiliser un autre type de trousse, par exemple la trousse Coat-A-Count® RIA.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Grossesse : Étant donné que l'administration de TEVA-FOSINOPRIL durant la grossesse peut entraîner des lésions chez le fœtus et même provoquer la mort, il faut avertir les patientes de s'en remettre immédiatement à leur médecin dès qu'elles deviennent enceintes.

Allaitement : Il faut informer les patientes qu'étant donné que TEVA-FOSINOPRIL peut se retrouver dans le lait maternel, elles ne doivent pas allaiter durant le traitement.

Œdème de Quincke : Un œdème de Quincke — comprenant l'atteinte laryngée — peut survenir, en particulier après la première dose de TEVA-FOSINOPRIL. Il faut donc avertir les patients de cette possibilité et leur dire de signaler sans tarder tout signe ou symptôme d'angio-œdème (enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, difficulté à avaler ou à respirer) ; en pareil cas, le patient doit immédiatement cesser de prendre TEVA-FOSINOPRIL et consulter son médecin (voir MISES EN GARDE).

Hypotension : Il faut aviser les patients de signaler tout symptôme de sensation de tête légère, en particulier durant les premiers jours du traitement. Il faut avertir le patient d'interrompre la prise de TEVA-FOSINOPRIL et de consulter son médecin en cas de syncope.

Tous les patients doivent être informés qu'en raison de la réduction volhémique, une transpiration ou une déshydratation excessives peuvent mener à une chute très marquée de la pression sanguine. D'autres causes de déplétion volumique peuvent également provoquer une chute de pression, par exemple les vomissements et la diarrhée. Avertir les patients de consulter leur médecin si pareille circonstance se produit.

Neutropénie : Il faut aviser les patients de signaler rapidement tout signe ou symptôme d'infection (p. ex., pharyngite, fièvre), car ceux-ci peuvent être un signe précoce de neutropénie (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique : Il faut prévenir les patients de retourner voir leur médecin s'ils éprouvent des symptômes qui peuvent être associés à la dysfonction hépatique. Ces symptômes, qui surviennent au cours des premières semaines ou des premiers mois du traitement et qui peuvent également être signe d'hypersensibilité, comprennent des manifestations infectieuses de type viral comme la fièvre, des malaises, des douleurs musculaires, des éruptions cutanées ou une adénopathie. Les patients doivent également être avertis de consulter leur médecin en cas de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, de perte d'appétit, d'ictère, de démangeaisons ou de tout autre symptôme inexpliqué survenant au cours du traitement.

Hyperkaliémie : Il faut prévenir les patients de ne pas consommer de compléments de potassium ni de substitut de sel à base de potassium sans d'abord consulter leur médecin (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

L'innocuité du fosinopril sodique a été évaluée auprès de 1548 patients hypertendus. De ce nombre, 1479 patients ont participé à des études cliniques contrôlées et 1048 ont reçu le fosinopril sodique en monothérapie. Le fosinopril sodique a été administré à 516 patients dans le cadre d'études portant sur l'insuffisance cardiaque. De ce nombre, 361 ont participé à des études cliniques contrôlées par placebo. L'innocuité à long terme du fosinopril sodique a été évaluée chez environ 519 patients qui ont reçu ce médicament pendant un an ou plus.

Les effets secondaires graves à s'être manifestés chez les hypertendus ayant reçu du fosinopril sodique sont les suivants : œdème de Quincke (1 cas) et hypotension orthostatique (2,7 %). Se sont également produits 2 cas d'infarctus du myocarde et 4 cas d'accident vasculaire cérébral, probablement par suite d'une chute de pression excessive chez des patients particulièrement exposés (voir MISES EN GARDE). L'angine de poitrine est l'effet secondaire grave survenu le plus souvent (1,6 %) chez les 516 patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont participé à ces études.

Nausées et vomissements, diarrhée, fatigue, douleurs musculo-squelettiques, céphalées, étourdissements et toux sont les effets secondaires qui se sont manifestés le plus souvent dans les études contrôlées par placebo menées auprès de patients hypertendus. Parmi les 688 patients participant à ces études, 4,1 % ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires. La toux a occasionné l'abandon du traitement par 0,4 % des patients.

Quant aux effets secondaires les plus fréquents survenus chez les insuffisants cardiaques dans les études contrôlées par placebo, ce furent les étourdissements, la toux, les céphalées et la fatigue. Une hypotension marquée s'est produite après l'administration de la première dose chez 2,4 % des patients ; cette hypotension a par ailleurs obligé 0,8 % des patients à interrompre le traitement (voir MISES EN GARDE – Hypotension). Les autres effets secondaires ont été à l'origine de l'interruption du traitement chez 7,8 % des 361 patients. Le taux d'abandon du traitement en raison de toux était, quant à lui, de 0,8 %.

Le tableau 1 présente les effets secondaires survenus chez 1 % ou plus des 1048 patients hypertendus et 361 insuffisants cardiaques traités par fosinopril sodique en monothérapie dans les études cliniques contrôlées.

Tableau 1 — Effets secondaires survenus chez 1 % ou plus des patients traités par le fosinopril sodique

| Système ou appareil/Effet secondaire | Hypertension ^a (N = 1048) % | Insuffisance cardiaque ^b (N = 361) % |
|--|--|---|
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Hypotension | – | 4,4 |
| Hypotension orthostatique | 1,4 | 1,9 |
| Palpitations | – | 1,4 |
| Angine de poitrine | – | 1,1 |
| Œdème | – | 1,1 |
| Réactions dermatologiques | | |
| Éruptions cutanées | 1,0 | 1,4 |
| Système endocrinien/métabolisme | | |
| Dysfonction sexuelle | 1,7 | – |
| Appareil digestif | | |
| Nausées/vomissements | 1,4 | 2,2 |
| Diarrhée | 1,4 | 2,2 |
| Pyrosis | 1,0 | – |
| Xérostomie | 1,0 | – |
| Douleurs abdominales | – | 1,4 |
| Effets généraux | | |
| Fatigue | 2,8 | 4,7 |
| Douleurs thoraciques autres que cardiaques | – | 2,2 |
| Faiblesse | – | 1,4 |
| Appareil locomoteur/tissus conjonctifs | | |
| Douleurs musculo-squelettiques | – | 3,3 |
| Crampes musculaires | – | 1,4 |
| Système nerveux | | |
| Céphalées | 4,6 | 3,6 |
| Étourdissements | 3,8 | 11,9 |
| Insomnie | – | 1,1 |
| Appareil respiratoire | | |
| Toux | 4,0 | 9,7 |
| Dyspnée | – | 4,4 |
| Infections des voies respiratoires supérieures | – | 2,2 |

^a Essais cliniques contrôlés avec placebo et médicament actif.

^b Essais cliniques contrôlés avec placebo.

Les effets cliniques indésirables survenus chez moins de 1,0 % des 1479 hypertendus et 516 insuffisants cardiaques traités par fosinopril sodique dans les études cliniques contrôlées sont présentées ci-dessous par appareil ou système.

Appareil cardiovasculaire : Angine/infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, palpitations, syncope, œdème, tachycardie, bouffées vasomotrices, douleurs thoraciques d'origine cardiaque, hypertension, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, maladie vasculaire périphérique (artérielle), tamponnade, coronaropathie, crise hypertensive, mort subite, arrêt cardiorespiratoire, choc, trouble du rythme auriculaire, douleurs thoraciques non angineuses, œdème des membres inférieurs, troubles de la conduction et bradycardie.

Réactions dermatologiques : Prurit, dermatite, induration, sécheresse, urticaire, escarres, photosensibilité, éruptions prurigineuses et anomalies des ongles. Des cas de pemphigus et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés avec d'autres inhibiteurs de l'ECA et peuvent également se produire dans de rares occasions avec le fosinopril sodique.

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

Appareil digestif : Douleurs abdominales (partie supérieure), distension abdominale, modification de l'appétit, constipation, flatulence, dysphagie, pancréatite, hépatite, lésions linguales et hépatomégalie.

Effets généraux : Douleurs, hypersudation, variation du poids, déplétion volumique, influenza, fièvre, hyperhidrose et sensation de froid.

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

Troubles immunologiques/sensibilité : Œdème de Quincke.

Appareil locomoteur/tissus conjonctifs : Arthralgie, myalgie, enflure des membres et faiblesse des membres.

Système nerveux : Troubles du sommeil, stress, paresthésie, changements d'humeur, troubles de l'équilibre, somnolence, tremblements, accident vasculaire cérébral, troubles de l'activité mentale, troubles de mémoire, troubles des nerfs crâniens, confusion, vertiges, infarctus cérébral, accident ischémique transitoire, dépression, engourdissement et modifications du comportement.

Reins et appareil génito-urinaire : Insuffisance rénale, modification de la fréquence des mictions, troubles de la miction et douleurs rénales.

Appareil respiratoire : Anomalies des sinus, pharyngite, rhinite, épistaxis, enrouement, laryngite, troubles de la respiration, asthme, bronchospasme, sinusite, vocalisation anormale, trachéobronchite et douleurs pleurétiques. Deux patients hypertendus ayant reçu du fosinopril ont présenté un groupe de symptômes comprenant toux, éosinophilie et bronchospasme.

Organes des sens : Irritation oculaire, troubles de la vue, acouphène, dysgueusie, otalgie, anomalies du champ visuel et pression intraoculaire anormale.

Comme dans le cas d'autres inhibiteurs de l'ECA, un syndrome a été signalé, qui comprenait les manifestations suivantes : fièvre, myalgie, arthralgie, éruptions cutanées ou autres réactions dermatologiques, éosinophilie et augmentation de la vitesse de

sédimentation des hématies. En règle générale, ces symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement.

RÉSULTATS DES ÉPREUVES DE LABORATOIRE

Électrolytes sériques : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS), hyponatrémie (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Diurétiques).

Azote uréique du sang/créatinine sérique : Des cas d'élévation, généralement mineure et passagère, de l'azote uréique du sang ou de la créatinine sérique ont été observés. Aucune différence significative n'a été observée dans les études cliniques contrôlées par placebo entre la fréquence d'augmentation de la créatinine sérique (de plus de 1,33 fois la valeur initiale ou en dehors de la normale) observée chez les patients ayant reçu le fosinopril et la fréquence observée chez ceux ayant reçu le placebo.

Albumine urinaire : Une albuminurie (résultat de deux épreuves consécutives sur bandelette réactive indiquant une valeur ≥ 2 à 3 fois supérieure à la valeur initiale) non associée à une augmentation de la créatinine sérique a été observée au cours d'études cliniques contrôlées par placebo, réaction qui touchait 0,4 % des patients exempts de néphropathie préexistante qui recevaient le fosinopril sodique. La hausse de l'albuminurie a généralement été observée chez les patients qui présentaient une protéinurie ou un diabète sucré préexistants. Dans la majorité des cas, les concentrations sont retournées aux valeurs initiales même si le traitement s'est poursuivi.

Hématologie : Une diminution moyenne de 0,1 g/dL de l'hémoglobine a été observée chez les patients ayant reçu le fosinopril dans le cadre d'études contrôlées. Généralement faible et passagère, la diminution de l'hémoglobine ou de l'hématocrite chez les patients pris individuellement n'a pas été associée à des symptômes. Aucun patient n'a dû interrompre le traitement en raison d'anémie.

Épreuves de la fonction hépatique : On a signalé des cas d'augmentation des transaminases, de la LDH, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine sérique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

| |
|--|
| Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|--|

Il n'existe pas de données concernant le surdosage de TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) chez l'homme. Les manifestations cliniques les plus probables du surdosage seraient des symptômes d'hypotension grave normalement corrigibles par l'administration intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du fosinoprilate.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de TEVA-FOSINOPRIL (fosinopril sodique) doit être individualisée.

Hypertension

Avant de commencer le traitement, il faut prendre en considération les antihypertenseurs qu'a déjà reçus le patient, l'ampleur de la hausse de la pression sanguine et la restriction sodée. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des autres antihypertenseurs utilisés en concomitance avec TEVA-FOSINOPRIL.

Monothérapie

La posologie initiale recommandée est de 10 mg une fois par jour, dose qui doit être ajustée en fonction de la réponse du patient, généralement après un intervalle d'au moins deux semaines. La dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour, administrée en une seule fois. L'administration de doses supérieures à 40 mg par jour n'entraînant pas de diminution additionnelle de la pression sanguine, la posologie de TEVA-FOSINOPRIL ne devrait pas dépasser 40 mg par jour.

Chez la plupart des patients, l'administration unquotidienne de TEVA-FOSINOPRIL suffit à maintenir l'effet hypotenseur. Il peut cependant arriver que, vers la fin de l'intervalle posologique, l'effet diminue chez certains patients. Pour vérifier si tel est le cas, il suffit de mesurer la pression sanguine juste avant d'administrer le médicament. Si les chiffres tensionnels ne sont maîtrisés efficacement pendant 24 heures, on peut soit administrer la même dose totale, mais en deux fois, soit augmenter la dose. Un diurétique peut être ajouté au schéma posologique si l'administration de TEVA-FOSINOPRIL seul ne parvient pas à maîtriser efficacement la pression sanguine. Une fois ceci fait, il peut être possible de réduire la dose de TEVA-FOSINOPRIL.

Administration concomitante d'un diurétique : Il peut parfois arriver que les patients souffrent d'hypotension symptomatique après avoir reçu la première dose de TEVA-FOSINOPRIL. Cet effet étant plus probable chez les patients qui prennent des diurétiques, on veillera, si possible, à interrompre l'administration de ces agents deux ou trois jours avant de commencer le traitement par TEVA-FOSINOPRIL (voir MISES EN GARDE). Si le patient ne peut se passer de diurétiques, il faudra le placer sous étroite surveillance médicale pendant plusieurs heures après l'administration de la dose initiale de 10 mg de TEVA-FOSINOPRIL, cela jusqu'à ce que la pression sanguine se soit stabilisée. Il faudra ensuite augmenter graduellement la posologie de TEVA-FOSINOPRIL, de manière à obtenir une réponse optimale.

Insuffisance cardiaque

TEVA-FOSINOPRIL s'emploie généralement en concomitance avec un diurétique, avec ou sans digoxine. Étant donné que de graves cas d'hypotension et, plus rarement, d'insuffisance rénale ont été signalés, la pression sanguine et la fonction rénale doivent être surveillées avant et pendant le traitement par TEVA-FOSINOPRIL (voir MISES EN GARDE — Hypotension, PRÉCAUTIONS — Insuffisance rénale).

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte de l'administration antérieure de diurétiques et de la possibilité d'une déplétion sodée ou volumique grave. Afin de diminuer le risque d'hypotension, on réduira si possible la dose de diurétiques avant de commencer le traitement (voir PRÉCAUTIONS — Interactions médicamenteuses).

La dose initiale recommandée chez les insuffisants cardiaques est de 10 mg une fois par jour, dose qui doit être administrée sous étroite surveillance médicale. Si elle est bien tolérée, on portera graduellement (sur un intervalle de une à trois semaines) cette dose initiale à 20 - 40 mg une fois par jour. La survenue d'une hypotension après la dose initiale ne signifie pas pour autant qu'on puisse se passer d'ajuster la posologie de TEVA-FOSINOPRIL une fois celle-ci maîtrisée.

Le traitement par TEVA-FOSINOPRIL doit être amorcé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive grave avec ou sans insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE — Hypotension). Envisager l'administration d'une dose plus faible dans leur cas.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hypertendus souffrant d'insuffisance rénale mais qui jouissent d'une fonction hépatique normale. La posologie initiale recommandée est de 10 mg de TEVA-FOSINOPRIL une fois par jour, après quoi, selon la réponse, elle peut être augmentée graduellement, afin d'obtenir une réponse optimale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PRÉCAUTIONS). Le traitement doit être amorcé avec prudence si, en plus d'insuffisance rénale, le patient souffre d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hypertendus souffrant d'insuffisance hépatique mais qui jouissent d'une fonction rénale normale. La posologie initiale recommandée est de 10 mg de TEVA-FOSINOPRIL une fois par jour, après quoi, selon la réponse, elle peut être augmentée graduellement, afin d'obtenir une réponse optimale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PRÉCAUTIONS). Le traitement doit être amorcé avec prudence si, en plus d'insuffisance hépatique, le patient souffre d'insuffisance cardiaque.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

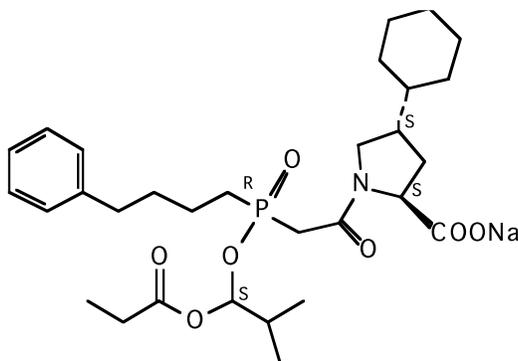
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Fosinopril sodique

Dénomination systématique : Sel sodique de la [1-[S*(R*)], 2 α , 4 β]-4-cyclohexyl-1-[[[2-méthyl-1-(1-oxopropoxy)propoxy](4-phénylbutyl)phosphinyl]acétyl]-L-proline

Formule moléculaire : C₃₀H₄₅NNaO₇P

Formule de structure :



Masse moléculaire : 585,65

Description : Le fosinopril sodique est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé dont le pH d'une solution aqueuse à 0,2 mg/mL est de 5,80. C'est un composé soluble dans l'eau (entièrement à pH \geq 7, moins à pH 6 et très peu à pH \leq 5), le chloroforme et le méthanol, et légèrement soluble dans l'hexane et l'éthanol.

pKa : 3,8 \pm 0,6

Point de fusion : 195 °C

Composition : Outre l'ingrédient actif (fosinopril sodique), chaque comprimé renferme les ingrédients suivants : b \acute{e} h \acute{e} nate de glycéryle, cellulose microcristalline, crospovidone, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, povidone.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

PRÉSENTATION

TEVA-FOSINOPRIL à 10 mg : Comprimés sécables plats en forme de losange de couleur blanche à blanc cassé, portant les inscriptions gravées **N** d'un côté et **10** de l'autre.

TEVA-FOSINOPRIL à 20 mg : Comprimés ovales de couleur blanche à blanc cassé, portant les inscriptions gravées **N** d'un côté et **20** de l'autre.

Les comprimés TEVA-FOSINOPRIL à 10 mg et 20 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Sous l'effet du métabolisme, le fosinopril sodique est hydrolysé en fosinoprilate, inhibiteur actif de l'ECA. La puissance du fosinoprilate a été évaluée *in vitro* sur le poumon du lapin, l'iléon du cochon d'Inde, le cerveau et le rein du rat.

L'administration de fosinopril par voie orale à des rats (10, 30 ou 100 mg/kg), des chiens (0,87, 2,7 ou 30 mg/kg) et des singes (0,6, 2,1 ou 4,3 mg/kg) normotendus et conscients a entraîné une inhibition de la réponse pressive à l'angiotensine I d'une ampleur similaire à celle obtenue avec le captopril, mais de durée plus longue. L'inhibition de la réponse pressive à l'angiotensine I par le fosinopril administré par voie orale à raison de 0,81 mg/kg chez le rat n'a pas été amoindrie par l'insuffisance rénale induite par le glycérol. L'administration par voie orale de 30 mg/kg/j de fosinopril pendant 5 jours consécutifs à des chiens a produit une inhibition de la réponse pressive à l'angiotensine I semblable en grandeur et en durée le premier et le cinquième jour.

L'administration par voie orale de 10 ou 30 mg/kg/j de fosinopril pendant 2 jours consécutifs à des rats spontanément hypertendus a diminué la pression sanguine chaque jour, sans modifier la fréquence cardiaque. L'administration de 10 mg/kg d'hydrochlorothiazide a augmenté l'effet hypotenseur du fosinopril (10 mg/kg). L'administration par voie orale de 30 mg/kg *bid* de fosinopril pendant 14 jours à des rats spontanément hypertendus a entraîné une diminution de la pression sanguine systolique. Chez le rat normotendu, le fosinopril a produit une diminution modérée de la pression sanguine. Cette diminution était indépendante de la dose. L'administration de 30 mg/kg/j de fosinopril pendant deux jours à des rats rendus hypertendus par l'administration de minéralocorticoïdes n'a pas réussi à faire baisser les chiffres tensionnels.

Au moment d'entrer dans la circulation générale, le fosinopril était à peu près complètement hydrolysé chez toutes les espèces étudiées. Celle chez qui l'absorption est la plus faible est le rat (9,7 % à 13,6 % de la dose orale) ; chez le chien et le singe, le pourcentage d'absorption est semblable à celui qu'on observe chez l'homme (21,7 % à 29,6 %, 18,3 % à 27,6 % et 31,5 % respectivement).

Chez toutes les espèces étudiées, la liaison de produit radioactif aux protéines plasmatiques est très importante (88,7 % à 99,7 %) après administration par voie orale de ¹⁴C-fosinopril et administration par voie intraveineuse de ¹⁴C-fosinoprilate.

On a déterminé la distribution tissulaire du fosinoprilate vingt-quatre heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 25 mg/kg de ¹⁴C-fosinopril à des rats mâles. C'est dans le gros intestin, puis dans l'intestin grêle, le plasma, le foie, les poumons et enfin les reins que les plus fortes concentrations ont été observées.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du fosinopril

| Animal | Sexe (N) | Voie d'administration | DL ₅₀ (mg/kg) |
|--------|----------|-----------------------|--------------------------|
| Souris | M 60 | Orale | 2720 |
| | F 60 | | 2340 |
| Souris | M 235 | Orale | 2460 - 3670 |
| | F 75 | | |
| Souris | M 60 | Intraveineuse | 114 |
| Souris | M 60 | Intrapéritonéale | 39 |
| Rat | M60 | Orale | 2850 |
| | F 60 | | 2460 |
| Rat | M 25 | Orale | 3200 |
| | F 25 | | |
| Rat | M 50 | Intrapéritonéale | 51,5 |
| | F 50 | | 69 |
| Chien | M 6 | Orale | > 800 |
| | F 6 | | > 800 |

Les signes d'intoxication chez la souris et le rat comprenaient une diminution de l'activité, de la diarrhée, des selles molles ou liquides, une perte de poids passagère, une ataxie, de la salivation, un ralentissement de la respiration, des convulsions, un collapsus terminal, de l'halètement, une cyanose de la queue, une faiblesse dans les membres postérieurs et la prostration.

À la dose de 200 mg/kg ou plus, les signes d'intoxication chez le chien comprenaient des selles molles ou des vomissements.

Toxicité aiguë du fosinoprilate

| Animal | Sexe (N) | Voie d'administration | DL₅₀ (mg/kg) |
|---------------|-----------------|------------------------------|--------------------------------|
| Souris | M 40 | Orale | 7100 |
| Souris | M 70 | Intraveineuse | 425 |
| Souris | M 70 | Intraveineuse | 605 |
| | F 70 | | 580 |
| Souris | M 55 | Intraveineuse | 415 |
| Souris | M 70 | Intrapéritonéale | 550 |
| Rat | M50 | Intraveineuse | 380 |
| | F 50 | | 470 |
| Rat | M 40 | Intraveineuse | 375 |

Les signes d'intoxication chez la souris et le rat comprenaient l'ataxie, des convulsions, un collapsus terminal, une diminution de l'activité, une perte de poids passagère, un ralentissement de la respiration, de l'halètement, des exsudats nasaux sanguinolents, une hémorragie nasale, une hématurie et une irritation ou une cyanose locales des tissus ou une nécrose de la queue au point d'injection.

Toxicité subaiguë

| Animal/Souche | Sexe | N/Dose | Dose de fosinopril (mg/kg/j) | Voie d'administration | Durée | Effets |
|--------------------------------|--------|----------|-----------------------------------|-----------------------|------------|--|
| Souris CD-1 ^a | M F | 6 6 | 0, 2, 10 ou 50 | I.V. | 2 semaines | 50 mg/kg : Diminution légère de l'hématocrite et de l'hémoglobine (F). |
| Rat CD | M F | 6 6 | 0, 30, 100, 300 ou 900 <i>bid</i> | Orale | 2 semaines | Tous les groupes : Salivation excessive, diminution du poids absolu et relatif du cœur. 200 mg/kg : Détresse respiratoire. Décès d'un mâle (probablement accidentel). 600 et 1800 mg/kg : Selles molles ou liquides, détresse respiratoire, distension gazeuse de l'estomac et des intestins, régions orale et anogénitale tachées de liquide jaune brunâtre, congestion et/ou hémorragie dans quelques organes, en particulier dans les poumons. 600 mg/kg : Diminution modérée du gain pondéral (M). Décès d'un mâle et de deux femelles. 1800 mg/kg : Perte de poids. Décès de trois mâles et d'une femelle ; les autres rats ont été sacrifiés le 3 ^e ou le 4 ^e jour. |
| Rat CD | M F | 10 10 | 0, 12,5, 50 ou 200 <i>bid</i> | Orale | 3 mois | Tous les groupes : Salivation, diminution du poids absolu et relatif du cœur. 25 et 100 mg/kg : Décès de deux mâles dans chaque groupe (probablement en raison d'une erreur de posologie). 100 et 400 mg/kg : Râles et salivation occasionnels, diminution modérée du gain pondéral (M), hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires. 400 mg/kg : Légère augmentation de l'azote uréique du sang, de la SGPT, de la SGOT, de la bilirubine et du potassium urinaires (M), légère diminution des globules rouges (F), du cholestérol et du calcium sériques (M) ainsi que des protéines et du sodium sanguins totaux. Augmentation modérée du rapport entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire de la moelle osseuse. Décès de deux mâles et de deux femelles (dont un probablement attribuable à une erreur de posologie). |
| Chien ^a (Beagle) | M F | 2 2 | 0, 1, 5 ou 25 | I.V. | 2 semaines | 5 et 25 mg/kg : Cas occasionnels de selles molles, hyperplasie minime ou modérée des cellules juxtaglomérulaires, prolifération multifocale minime ou modérée des canaux biliaires et légère inflammation du foie. 25 mg/kg : Gêne modérée à l'injection, thrombose des veines céphaliques, vasculite et dégénérescence des nerfs au point d'injection chez 1 chien, présence d'une petite quantité ou d'une quantité un peu plus élevée d'hémossidérine dans le foie. Augmentation modérée ou |

| | | | | | | |
|-----------------------|--------|--------|-----------------------------|-------|------------|--|
| | | | | | | marquée de la SGPT et de la phosphatase alcaline, légère augmentation du débit urinaire, légère diminution de la densité relative de l'urine. |
| Singe (Cynomolgus) | M F | 2 2 | 0, 25, 75 ou 225 <i>bid</i> | Orale | 2 semaines | 50 et 150 mg/kg : 150 mg/kg : 450 mg/kg : Diminution marquée de la pression artérielle. Légère diminution de poids, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, légère augmentation de l'azote uréique du sang, diminution des érythrocytes et des cellules de la lignée érythrocytaire de la moelle osseuse. Vomissements, manque d'appétit, perte pondérale modérée, dilatation des tubules rénaux distaux, hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires, dégénérescence et nécrose du myocarde, hémorragie myocardique ou endocardique, pneumonie par aspiration et congestion, hémorragie stomacale ou érosion de l'estomac. Augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine, augmentation modérée du glucose et du magnésium sériques et diminution modérée du sodium sérique. Décès des deux femelles. Sacrifice des deux mâles, qui présentaient un état médiocre. |
| Singe (Cynomolgus) | M F | 3 3 | 0, 6, 25 ou 100 <i>bid</i> | Orale | 3 mois | 50 mg/kg : 200 mg/kg : Sacrifice d'un mâle et d'une femelle présentant un état général médiocre, probablement en raison d'une erreur de posologie. Diminution du poids et de la consommation de nourriture, selles molles, vomissements et/ou salivation occasionnels, léthargie, diminution modérée de la pression artérielle, dilatation multifocale modérée ou grave des tubules du cortex rénal, nécrose multifocale modérée de l'épithélium des tubules rénaux, hyperplasie légère ou modérée des cellules juxtaglomérulaires. Chez une femelle moribonde sacrifiée : augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine, augmentation légère ou modérée du glucose, de la bilirubine et du magnésium sanguins, diminution légère ou modérée de l'albumine, du sodium et du calcium sériques, diminution de la numération des cellules de la série érythrocytaire et des réticulocytes. Chez les autres animaux : légère diminution des érythrocytes, légère augmentation de l'azote uréique du sang et légère diminution du sodium et du magnésium sériques. Décès d'une femelle. |

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

Toxicité chronique

| Animal/Souche | Sexe | N/Dose | Dose de fosinopril (mg/kg/j) | Voie d'administration | Durée | Effets |
|----------------|--------|----------|------------------------------|-----------------------|---|---|
| Rat CD | M F | 40 40 | 0, 25, 100 ou 400 | Orale (alimentation) | 1 an (10M et 10F par groupe, sacrifiés après 6 mois ou 15 semaines après la dernière dose). | 100 et 400 mg/kg : Diminution légère ou modérée du gain pondéral, du poids du cœur et du poids du foie. Légère diminution des protéines et du calcium sériques. 400 mg/kg : Augmentation légère ou modérée de la SGOT, très légère diminution des paramètres érythrocytaires la 13 ^e semaine, légère augmentation de l'azote uréique du sang et de la SGPT (transitoire), légère diminution du cholestérol sérique, diminution légère ou modérée de l'excrétion urinaire de protéines et augmentation légère et passagère du pH urinaire. Période suivant le traitement : Augmentation du poids du cœur et diminution du poids du foie (M). Modification de la rétine (sans modification histopathologique) chez certains rats ayant reçu la dose élevée. |
| Chien (Beagle) | M F | 6 6 | 0, 12, 50 ou 200 | Orale | 1 an (3M et 3F par groupe évalués 3 mois après la dernière dose). | 12, 50 et 200 mg/kg : Diminution légère ou modérée de la pression artérielle. 50 mg/kg : Légère diminution des protéines sériques. 200 mg/kg : Sacrifice d'un chien moribond après 10 jours : signes de dépression et diminution marquée du poids avant le sacrifice, légère dilatation des tubules rénaux. Également, augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine sérique, augmentation modérée du glucose, de la SGPT et du magnésium sériques. Légère diminution du sodium et du potassium sériques. Chez les autres chiens : selles molles ou liquides, hyperplasie minime des cellules juxtaglomérulaires. Légère diminution des paramètres érythrocytaires (M). Légère diminution des protéines sériques et de la densité relative de l'urine. Légère augmentation de l'azote uréique du sang et de la créatinine sanguine. |

Reproduction et tératologie

| Animal/Souche | Nombre d'animaux et sexe | Posologie du fosinopril | Voie d'administration | Résultats |
|---------------|---|---|-----------------------|--|
| Rat CD | 28 M et 28 F (dont 20 à 26 gravides) par groupe | 0, 15, 60 ou 240 mg/kg pendant 10 semaines avant l'accouplement et 2 semaines durant l'accouplement (M) ; pendant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 13 ^e jour de | Orale | 15, 60 et 240 mg/kg : Diminution légère ou modérée du gain pondéral (M). 15 mg/kg : Décès d'une femelle (probablement en raison d'une erreur de posologie). 60 mg/kg : Décès de deux mâles et d'une femelle. |

| | | | | | |
|--|---|---|-------|---|--|
| | | la gestation (la moitié de chaque groupe) ou jusqu'au 22 ^e jour de l'allaitement (le reste du groupe). | | 240 mg/kg : | Diminution modérée de la consommation de nourriture (M) : légère prolongation de la période d'accouplement et légère diminution de l'odorat chez les mâles F ₁ . Décès de 13 mâles et 8 femelles (dont 4 en raison, probablement, d'une erreur de posologie). |
| Rat CD | 24 à 28 F (dont 20 à 27 gravides) par groupe | 0, 12,5, 62,5 ou 200 mg/kg <i>bid</i> du 7 ^e au 16 ^e jour de la gestation. | Orale | 25, 125 et 400 mg/kg/j : 125 mg/kg/j : 400 mg/kg/j : | Diminution légère ou modérée du gain pondéral et de la consommation de nourriture des mères, légère diminution du poids du placenta et du degré d'ossification ^a . Décès d'un animal. Malformations bucco-faciales ^c chez une femelle et transposition viscérale chez une femelle. Décès de 5 animaux. Diminution du poids des fœtus et malformations bucco-faciales ^c chez un mâle et une femelle. |
| Lapin blanc de Nouvelle-Zélande ^c | 18 F (dont 14 à 17 gravides) par groupe traité ; 18 F (gravides) et 24 F (dont 20 gravides) par groupe témoin | 0, 0 (soluté physiologique ^b), 0,5, 2,5, 10, 40 ou 40 (soluté physiologique ^b) mg/kg du 7 ^e au 19 ^e jour de la gestation. | Orale | 2,5 mg/kg : 10 mg/kg : 40 mg/kg : 40 mg/kg (avec soluté) : | Décès d'un animal. Décès de 5 animaux. Embryo-fœtotoxicité ^d . Décès de 12 animaux. Embryo-fœtotoxicité. Décès de 4 animaux. Embryo-fœtotoxicité (incidence moindre que dans le groupe ayant reçu 40 mg/kg sans soluté). |
| Rat CD | 25 F (dont 23 à 25 gravides) par groupe | 0, 10, 40 ou 160 mg/kg par jour du 14 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour de l'allaitement. | Orale | 10 et 40 mg/kg : 160 mg/kg : | Décès de deux animaux par groupe (probablement attribuables à une erreur de posologie). Décès de deux animaux et deux animaux sacrifiés ^f . Diminution légère ou modérée du gain pondéral et de la consommation de nourriture des mères, légère diminution du poids des nouveau-nés au moment du sevrage. |

a Principalement les os du crâne et les vertèbres sacrées.

b Ces groupes n'ont pas reçu de l'eau potable mais plutôt du soluté physiologique.

c Malformations importantes chez un fœtus du groupe témoin et chez cinq fœtus du groupe de traitement. Trois des cinq malformations observées dans le groupe de traitement étaient des méningocèles ; le fœtus du groupe témoin présentait lui aussi un méningocèle. Aucune tendance évoquant une relation entre la dose et la réponse n'a été observée non plus que de différence significative entre la fréquence de malformations fœtales dans le groupe témoin et dans le groupe de traitement.

d Décès de l'embryon ou du fœtus. À NOTER : Les cylindres de protéines trouvés dans les reins de la plupart des animaux morts évoquent la possibilité de lésions rénales.

e Microstomie ou micrognathie. De semblables malformations ont déjà été observées par le passé chez d'autres rats témoins.

f Tous les petits que ces mères ont mis bas étaient déjà morts à l'accouchement ou sont morts peu après.

Études sur le pouvoir carcinogène et mutagène

Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé dans les études d'une durée de deux ans menées chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 400 mg/kg par jour (500 fois la dose maximale tolérée chez l'homme).

Ni le fosinopril sodique, ni le fosinoprilate ne se sont révélés mutagènes dans le test de Ames, dans un test de mutation directe sur lymphome de souris ou dans un essai de conversion génique mitotique. L'absence de génotoxicité du fosinopril a été démontrée par un test du micronoyau effectué *in vivo* chez la souris et par un test cytogénétique effectué *in vivo* sur la moelle osseuse de souris.

La fosinopril a augmenté la fréquence d'aberrations chromosomiques lors d'un essai de cytogénicité effectué sans activation métabolique sur des cellules ovariennes du hamster chinois à des concentrations toxiques pour les cellules. Cependant, aucune augmentation de la fréquence d'aberrations chromosomiques n'a été décelée à des concentrations plus faibles sans activation métabolique ni à quelque autre concentration avec activation métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Creasey W.A., Brennan J., McKinstry D.N., Fordtran J.S. Absorption of Fosinopril from Various sites Within the Gastrointestinal Tract. *Acta Pharmacol Toxicol* 59 (Suppl. 5): 83, 1986.
2. DeFelice E.A., Kostis J.B. New ACE Inhibitors (Chapitre 9) In: *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*; J.B. Kostis and E.A. DeFelice (éd.). Alan R. Liss, New York, N.Y., p 213-261, 1987.
3. DeForrest J.M., Parente E.J., Waldron T.L. Renal Hemodynamic Effects of Two Novel Inhibitors of Angiotensin I (AI) Converting Enzyme (ACE): SQ 29,852 and SQ 27,519 (fosinoprilat). *Fed Proc* 46: 372, 1987.
4. Dzau V.J. Tissue Renin-Angiotensin System: Pharmacologic and Pharmacologic Implications. *Introduction Circulation (USA)* 77 (6) (Suppl. II): I1-I3, 1988
5. Hui K.K., Kripalani K.J., Kramer P.F., Dean A.V., Duchin K.L. Kinetics of the Diacid of Fosinopril Sodium (FS) in Patients with Chronic Renal Failure. *Clin Pharmacol Ther* 41 (2):218, 1987.
6. Mackaness G.B. The Future of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Cardiovasc Pharm* 7 (Suppl. 1): S30-S34, 1985.
7. Natoff I.L. Preclinical Studies on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Cardiovasc Drugs and Ther* 1 (1): 15-27, 1987.
8. Navis G.J., de Jong PE, de Zeeuw D. Volume homeostasis, angiotensin converting enzyme inhibitor, and lithium therapy. *Am J Med* 86: 621, 1989.
9. Ondetti M.A. Structural Relationships of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors to Pharmacologic Activity. *Circulation* 77 (Suppl. 1): I74-I78, 1988.
10. Petrillo E.W., Powell J.R., Cushman D.W., Ondetti M.A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Accomplishments and Challenges. *Clin Exp Hypertens [A]* 9 (2-3): 235-241, 1987.
11. Rotmensch H.H., Vlasses P.H., Ferguson R.K. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Med Clin North Am* 72 (2): 399-425, 1988.
12. Singhvi S.M., Duchin K.L., Morrison R.A., Willard D.A., Everett D.W., Frantz M. Disposition of Fosinopril Sodium in Healthy Subjects. *Br J Clin Pharmacol* 25 (1): 9-15, 1988.

13. Singhvi S.M., Morrison R.A., Kripalani K.J., Dean A.V., Migdalog B.H. Disposition of Fosenopril Sodium (F) in Dogs and Monkeys. *Pharm Res* 3 (5) (Suppl.): 152S, 1986.
14. Sullivan P.A., Cervenka J., O'Connor D.T. Fosinopril, a Once-Daily Ace Inhibitor: Effects on Exercise Induced Changes of Blood Pressure, Plasma Norepinephrine in Essential Hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1 (3): 294, 1987.
15. Sullivan P.A., Dineen M., Cervenka J., O'Connor D.T. Effects of Fosenopril, a Once-Daily Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, on Resting and Exercise-Induced Changes of Blood Pressure, Hormonal Variables and Plasma Potassium in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 1 (Suppl.): 280S-283S, 1988.
16. Sullivan P.A., O'Connor D.T., Dineen M. Comparative Effects of Fosinopril, a Once-Daily Inhibitor and Propranolol, on Blood Pressure, Plasma Potassium, and Hormonal Variables in Hypertension. *Clin Res* 35 (3): 449A, 1987.
17. Swanson B.L., Stauber K.L., Alpaugh W.C., Everett D.W., Weinstein S.H. Effect of Renal Impairment on Fosinopril Sodium (F) and Enalapril Maleate (E) Disposition in Rats *Pharmacologist* 28 (3): 116, 1986.
18. Monographie de produit des comprimés Monopril® de Bristol-Myers Squibb Canada Inc., Date de révision : 17 février 2012 (Numéro de contrôle : 152093).