

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Quinapril EG 40 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les comprimés de Quinapril EG 40 mg contiennent du chlorhydrate de quinapril équivalent à 40 mg de quinapril par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de couleur rouge-brun, ronds et biconvexes, dotés d'un diamètre de 11 millimètres.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle essentielle et insuffisance cardiaque congestive.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Si la dose recommandée ne peut pas être obtenue avec les comprimés de quinapril 40 mg, d'autres dosages sont disponibles.

##### *1. Hypertension essentielle*

##### Monothérapie:

La posologie initiale de quinapril est de 10 mg une fois par jour. En fonction de la réponse clinique, la posologie peut être adaptée (en doublant la dose) jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien de 20 à 40 mg par jour, en une prise quotidienne unique ou divisée en 2 prises. A long terme, la plupart des patients sont maintenus sous contrôle avec une dose quotidienne unique. Des patients ont été traités par des doses allant jusqu'à 80 mg par jour.

##### Traitement concomitant par diurétiques:

Chez les patients traités par diurétiques, la dose initiale est de 5 mg. Ensuite, la dose doit être adaptée (comme décrit ci-dessus) jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.

Une hypotension symptomatique peut se produire après la première dose de quinapril, en particulier chez les patients traités par diurétiques. Par conséquent, la prudence est de rigueur, car ces patients peuvent présenter une déplétion hydrosodée.

##### *2. Insuffisance cardiaque congestive*

La dose initiale recommandée en cas d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II/III est de

5 mg de quinapril une fois par jour, mais le patient doit être sous surveillance stricte afin de détecter toute survenue d'une hypotension symptomatique.

La dose initiale en cas d'insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III/IV est de 2,5 mg une fois par jour.

Il est d'une importance vitale de surveiller étroitement ces patients et, si possible, le traitement sera instauré en milieu hospitalier (voir rubrique « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi »).

La dose sera augmentée jusqu'à 40 mg par jour, à prendre en une ou deux prises par jour, en fonction de la sévérité de l'affection clinique, si nécessaire en association avec un diurétique et/ou un glycoside cardiaque. Les patients de classe NYHA III-IV/IV peuvent tirer un bénéfice d'un schéma posologique à 2 prises, particulièrement en cas de dyspnée nocturne. La plupart des patients restent toutefois bien contrôlés avec une dose comprise entre 10 et 20 mg par jour, en prise unique ou en deux prises, en traitement concomitant.

### 3. Situations particulières

#### *Personnes âgées (> 65 ans)*

Les changements physiologiques associés au vieillissement peuvent influencer l'effet du traitement en cas d'hypertension. En outre, chez les patients de plus de 65 ans, la vitesse de formation et d'élimination du quinaprilate est liée à la diminution de la fonction rénale, qui est fréquemment observée chez les patients âgés.

L'âge en soi ne semble pas influencer l'efficacité ou la sécurité du quinapril. Etant donné que la fonction rénale tend à diminuer avec l'âge, la dose initiale recommandée chez ces patients est de 5 mg de quinapril une fois par jour. Ensuite, la dose sera adaptée jusqu'à obtention de la réponse optimale.

#### *Insuffisance rénale*

Les données cinétiques ont montré que l'élimination du quinaprilate dépend de l'état de la fonction rénale. La dose initiale recommandée est de 5 mg de quinapril chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min et de 2,5 mg chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min. Chez les patients qui ne présentent pas d'hypotension exceptionnelle, la dose peut être augmentée à intervalles de 4 semaines, en fonction de la réponse clinique et hémodynamique.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, les instructions posologiques suivantes sont à respecter.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale (mg/jour)
> 60	10
30-60	5
10-30	2,5
< 10	*

Les patients souffrant d'insuffisance rénale (pré)terminale (clairance de la créatinine < 10 ml/min.) et les patients dialysés n'ont pas été suffisamment étudiés. Provisoirement, ce groupe représente une contre-indication pour le traitement par quinapril.

#### *Population pédiatrique*

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

#### *Grossesse*

Voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.6.

#### Mode d'administration

L'absorption du quinapril n'est pas influencée par la prise de nourriture. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. Ne pas mâcher les comprimés.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant des antécédents d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par IECA.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Le quinapril ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une obstruction dynamique à l'éjection du ventricule gauche.
- L'association de quinapril à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par quinapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Quinapril EG doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une sténose aortique en raison du risque potentiel d'une diminution de la perfusion coronarienne et cérébrale.

#### *Réactions d'hypersensibilité*

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez les patients avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique, p. ex. purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire y compris pneumopathie et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

#### *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

Selon certaines données probantes, l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Par conséquent, le double blocage du SRAA par l'association d'IECA, d'ARA II ou d'aliskirène n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle sera uniquement administrée sous la surveillance d'un médecin spécialiste et doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les IECA et les ARA II ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

#### *Hypotension symptomatique*

De rares cas d'hypotension symptomatique sont observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. La survenue d'une hypotension est plus probable chez les patients hypertendus traités par quinapril s'ils ont présenté une déplétion volémique secondaire, p. ex., à un traitement diurétique, à un régime de restriction sodée, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou s'ils présentent une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Les patients doivent savoir qu'une transpiration importante et une déshydratation peuvent provoquer une chute de la pression artérielle excessive, en raison de la déplétion hydrosodée.

En cas d'hypotension symptomatique, les mesures habituelles seront prises pour restaurer la pression artérielle et les concentrations hydro-sodées: le patient doit être placé en position allongée et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à l'administration de nouvelles doses; toutefois, si ce symptôme est observé, il faut envisager de réduire la posologie de quinapril ou de tout traitement diurétique concomitant.

Les patients doivent recevoir pour consigne de rapporter toute sensation de vertige au médecin, surtout au cours des premiers jours du traitement par quinapril. Si le patient perd connaissance, le traitement sera arrêté jusqu'à ce que le médecin ait été consulté.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui présentent un risque d'hypotension excessive, le traitement par quinapril doit être instauré à la dose recommandée sous surveillance médicale étroite; ces patients doivent être étroitement suivis au cours des deux premières semaines de traitement et à chaque augmentation de la dose de quinapril.

Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une chute excessive de la tension artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, surveiller de manière adéquate la fonction rénale pendant la thérapie, même si dans la majorité des cas, la fonction rénale ne se sera pas altérée ou pourrait même s'améliorer.

La demi-vie du quinaprilate s'allonge à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Les patients ayant une clairance de la créatinine < 60 ml/min nécessitent une posologie initiale plus faible de quinapril (voir rubrique 4.2). Chez ces patients, la posologie doit être augmentée en fonction de la réponse thérapeutique, et la fonction rénale sera étroitement surveillée; néanmoins, aucune des études initiales n'indique que le quinapril induise une détérioration supplémentaire de la fonction rénale.

En raison de l'inhibition du système rénine/angiotensine/aldostérone, on peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez les individus sensibles. Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère et dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par quinapril peut être associé à une oligurie et/ou à une azotémie progressive ainsi que, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à un décès.

Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus ayant une sténose unilatérale ou bilatérale des artères rénales, une augmentation des taux d'azote uréique du sang et des taux sériques de créatinine a été observée chez certains patients après une thérapie par IECA. Ces augmentations étaient quasi toujours réversibles à l'arrêt du traitement par l'IECA et/ou du traitement diurétique. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.

Certains patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, sans affection rénale préexistante apparente, ont présenté des augmentations, généralement mineures et transitoires, des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique (> 1,25 fois la limite supérieure de la normale) lors de l'administration concomitante de quinapril et d'un diurétique. De telles augmentations ont été observées chez respectivement 2 % et 2 % des patients hypertendus recevant une monothérapie par quinapril, et chez respectivement 4 % et 3 % des patients hypertendus recevant un traitement par quinapril/hydrochlorothiazide. Les patients présentant une atteinte rénale préexistante sont plus susceptibles de présenter une telle augmentation. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du traitement par le diurétique et/ou quinapril peuvent s'avérer nécessaires.

On dispose d'une expérience insuffisante chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (créatinine sérique < 10 ml/min). Le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

#### *Utilisation en gériatrie*

Les patients âgés présentent une augmentation de l'ASC et des concentrations maximales de quinaprilate plus élevées que celles des patients plus jeunes; cette augmentation s'est avérée liée à la diminution de la fonction rénale plutôt qu'à l'âge (voir rubrique 5.2). Dans les études cliniques, aucune différence d'efficacité ou de sécurité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Lors de l'instauration du traitement, il est recommandé d'administrer de faibles doses initiales et d'évaluer la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

### *Neutropénie/Agranulocytose/Anémie*

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire chez des patients présentant une hypertension non compliquée; en outre, ils ont plus fréquemment été associés à ces troubles chez les patients atteints d'insuffisance rénale, surtout si ces patients souffrent également d'une maladie vasculaire du collagène.

De rares cas d'agranulocytose ont été signalés au cours de traitements par quinapril. Chez plus de 2 000 patients prenant du quinapril au cours d'études cliniques, aucun cas de neutropénie (< 1500 polymorphes/mm<sup>3</sup>) ou d'agranulocytose (< 2 000<sup>3</sup>) n'a été observé suite à l'utilisation de quinapril.

Il faut envisager de surveiller la numération des globules blancs chez les patients atteints d'une maladie vasculaire du collagène et/ou d'une maladie rénale. Les patients signaleront le plus rapidement possible au médecin tout signe d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) qui ne disparaît pas après 2 ou 3 jours, car cela pourrait indiquer la présence d'une neutropénie.

Chez certains patients traités par IECA, une anémie a été observée, s'accompagnant d'une diminution des taux d'hémoglobine. Cette diminution est modérée et réversible après l'arrêt du traitement. Le traitement peut être poursuivi chez ces patients pour tant qu'une surveillance hématologique régulière soit mise en place.

### *Hypersensibilité/Angio-œdème*

Des cas d'angio-œdème ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En cas de stridor laryngé ou d'angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte, le traitement doit être arrêté immédiatement; le patient doit recevoir un traitement approprié conforme à la pratique médicale établie et sera placé sous observation étroite jusqu'à disparition de l'œdème. Dans les cas où l'œdème se limite au visage et aux lèvres, l'affection disparaît généralement sans traitement; les antihistaminiques peuvent s'avérer utiles pour soulager les symptômes. L'angio-œdème associé à une atteinte laryngée peut être fatal. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx susceptible de provoquer une obstruction des voies aériennes, il faut administrer sans attendre un traitement approprié incluant éventuellement une solution sous-cutanée d'adrénaline 1:1000 (0,3 ml à 0,5 ml).

Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de quinapril. Le traitement par quinapril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

### *Angio-œdème intestinal*

Des cas d'angio-œdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par IECA. Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements); dans certains cas, ces symptômes survenaient en l'absence de tout antécédent d'angio-œdème facial et les taux de C-1 estérase étaient normaux. Le diagnostic d'angio-œdème a été posé soit par des procédures incluant une tomodensitométrie ou une échographie abdominale, soit lors d'une chirurgie, et les symptômes ont disparu après l'arrêt de l'IECA. Lorsque les patients sous IECA présentent une douleur abdominale, l'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel.

### *Différences ethniques*

L'incidence rapportée des angio-œdèmes est plus élevée chez les patients de race noire recevant un traitement par IECA que chez les autres patients. A noter également que dans les essais cliniques contrôlés, l'effet des IECA sur la pression artérielle est plus faible chez les patients de race noire que chez les patients appartenant à d'autres populations.

### *Désensibilisation*

Des patients recevant des IECA pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées grâce à l'interruption temporaire de la prise d'IECA, mais elles réapparaissaient après une réexposition involontaire au médicament.

### *Hémodialyse et aphérèse des LDL*

Les patients hémodialysés au moyen de membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile ('AN69') sont susceptibles de présenter des réactions anaphylactoïdes s'ils sont traités par des inhibiteurs de l'ECA. Cette association doit donc être évitée, soit en ayant recours à un autre médicament antihypertenseur, soit en utilisant d'autres membranes pour l'hémodialyse. Des réactions similaires ont été observées lors de l'aphérèse de lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran. Cette méthode ne doit donc pas être utilisée chez les patients traités par des IECA.

### *Altération de la fonction hépatique*

Lorsqu'il est associé à un diurétique, le quinapril doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter un coma hépatique. Le métabolisme du quinapril en quinaprilate dépend normalement de l'estérase hépatique. Les concentrations de quinaprilate sont réduites chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique, en raison d'une altération de la dé-estérification du quinapril.

Aucun ajustement particulier de la dose n'est requis.

Rarement, les IECA ont été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique et évoluant en une nécrose hépatique fulminante (fatale dans certains cas). Les patients qui présentent un ictère ou une élévation nette des taux d'enzymes hépatiques pendant le traitement par IECA doivent interrompre le traitement par l'association quinapril/hydrochlorothiazide et faire l'objet d'un suivi médical adéquat.

### *Toux*

Des cas de toux ont été rapportés lors de l'utilisation d'IECA. La toux est typiquement non productive, persistante et elle disparaît à l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IECA.

### *Chirurgie/anesthésie*

Lors d'une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie par des agents entraînant une hypotension, le quinapril peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme résultant de ce mécanisme, elle peut être corrigée par remplissage vasculaire (voir rubrique 4.5).

### *Kaliémie*

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprime ou du cotrimoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

#### *Hyponatrémie et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)*

Un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH) et une hyponatrémie consécutive ont été observés chez certains patients traités par quinapril et d'autres inhibiteurs de l'ACE. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux sériques de sodium chez les personnes âgées et chez les autres patients à risque d'hyponatrémie.

#### *Patients diabétiques*

Chez les patients diabétiques, les IECA peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline et ils ont été associés à la survenue d'une hypoglycémie chez les patients traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline. Surveiller étroitement le contrôle glycémique, en particulier durant le premier mois du traitement par un IECA et chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

#### *Grossesse*

Les traitements par inhibiteurs IECA ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. Sauf dans les cas où un traitement continu par IECA est considéré essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur possédant un profil de sécurité bien établi durant la grossesse. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'IECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

#### *Autres agents antihypertenseurs*

On peut observer un effet additif ou une potentialisation en cas de co-administration d'IECA avec d'autres médicaments antihypertenseurs.

#### *Tétracyclines et autres médicaments présentant une interaction avec le magnésium*

En raison de la présence de carbonate de magnésium dans la formulation, chez des volontaires sains, on a constaté que le quinapril diminue de 28 à 37 % l'absorption de la tétracycline en cas d'administration concomitante. Cette interaction doit être prise en compte en cas d'administration combinée de quinapril et d'une tétracycline.

#### *Traitement concomitant par diurétiques*

Les patients sous diurétiques, en particulier ceux ayant récemment débuté un traitement diurétique, peuvent occasionnellement présenter une réduction excessive de la tension artérielle après le début du traitement par quinapril. L'apparition d'effets hypotensifs après la première dose de quinapril peut être réduite au minimum en arrêtant le diurétique quelques jours avant l'instauration du traitement par quinapril. S'il n'est pas possible d'arrêter le diurétique, la dose initiale de quinapril doit être réduite. Les patients poursuivant la prise du diurétique doivent faire l'objet d'une surveillance médicale pendant les deux heures suivant l'administration de la dose initiale de quinapril (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème*

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir

rubrique 4.4).

*Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium*

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par quinapril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de quinapril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du quinapril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

*Ciclosporine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

*Héparine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

*Chirurgie/anesthésie*

Même si aucune donnée n'est disponible qui indiquerait l'existence d'une interaction entre le quinapril et les anesthésiques induisant une hypotension, la prudence est de rigueur chez les patients subissant une chirurgie majeure ou une anesthésie, car on a constaté que les IECA bloquent la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Cela peut donner lieu à la survenue d'une hypotension, qui peut être corrigée par une expansion volémique (voir rubrique 4.4).

*Lithium*

Une augmentation des taux sériques de lithium et des symptômes de toxicité du lithium ont été rapportés chez des patients recevant un traitement concomitant par lithium et IECA, en raison de l'effet natriurétique de ces agents. La co-administration du quinapril et du lithium doit s'effectuer avec prudence, et une surveillance fréquente des taux de lithium sérique est recommandée. Si on utilise également un diurétique, ce dernier peut augmenter le risque de toxicité du lithium.

*Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (inhibiteurs de la COX-2)*

Les AINS et les IECA peuvent exercer un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie, car la fonction rénale peut être réduite. Chez les patients âgés, les patients présentant une déplétion volumique (y compris ceux traités par diurétiques) ou les patients insuffisants rénaux, l'administration concomitante d'AINS (dont les inhibiteurs sélectifs de la COX-2) et d'IECA (dont le quinapril) peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë potentielle. Ces effets sont habituellement réversibles. Surveiller périodiquement la fonction rénale chez les patients qui reçoivent du quinapril en association avec un AINS. L'effet hypotenseur des IECA, y compris du quinapril, peut être réduit par les AINS.

*Or*

Des réactions nitritoïdes (symptômes incluant une rougeur faciale, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rarement rapportées chez des patients recevant un traitement à base d'or injectable (aurothiomalate de sodium) en association avec un traitement par un IECA.

*Allopurinol, cytostatiques et immunosuppresseurs, corticostéroïdes par voie systémique ou procaïnamide*

L'administration concomitante d'IECA et de ces agents peut augmenter le risque de leucopénie (voir

rubrique 4.4).

*Alcool, barbituriques et narcotiques*

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

*Autres médicaments*

La co-administration de doses multiples de 10 mg d'atorvastatine associées à 80 mg de quinapril n'a induit aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'atorvastatine.

Aucune interaction cinétique significative n'a été observée lors de l'administration concomitante de propranolol, d'hydrochlorothiazide, de digoxine et de cimétidine. Le temps de prothrombine n'a pas été influencé par l'administration concomitante de quinapril et de warfarine.

*Antiacides*

Les antiacides peuvent diminuer la biodisponibilité du quinapril.

*Antidiabétiques (hypoglycémisants oraux et insuline)*

Chez les patients diabétiques, les IECA peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline et ils ont été associés à la survenue d'une hypoglycémie chez les patients traités par des antidiabétiques oraux ou par l'insuline. Surveiller étroitement le contrôle glycémique, en particulier durant le premier mois du traitement par un IECA et chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

*Sympathicomimétiques*

Les sympathicomimétiques peuvent réduire les effets hypotenseurs des IECA; par conséquent, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour assurer l'obtention de l'effet souhaité.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

L'utilisation d'IECA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4) et est contre-indiquée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité suite à une exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; toutefois, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. Sauf dans les cas où un traitement continu par IECA est considéré essentiel, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur possédant un profil de sécurité bien établi durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse a été diagnostiquée, le traitement par IECA doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un autre traitement sera instauré.

On sait que l'exposition aux IECA pendant les deuxième et troisième trimestres induit une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir également rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IECA à partir du deuxième trimestre de grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé. Les nourrissons dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA feront l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées mettent en évidence la présence de très faibles concentrations dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent pas être cliniquement pertinentes, l'utilisation de Quinapril EG pendant l'allaitement est déconseillée au cours des premières semaines qui suivent la naissance et chez les prématurés, en raison du risque

hypothétique d'effets cardiovasculaires et rénaux et parce que l'expérience clinique est insuffisante.

Chez le nourrisson plus âgé, l'utilisation de Quinapril EG par la mère pendant l'allaitement peut être envisagée si ce traitement est indispensable à la mère et si l'enfant est surveillé quant aux effets indésirables potentiels.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à réaliser des activités telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule motorisé peut être altérée en raison de l'apparition fortuite d'une sensation vertigineuse ou de vertiges, en particulier au début du traitement par quinapril.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par quinapril et par d'autres IECA. Dans cette rubrique, les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Très rare ( $\leq 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des essais cliniques contrôlés étaient les céphalées (7,2 %), les sensations vertigineuses (5,5 %), la toux (3,9 %), la fatigue (3,5 %), la rhinite (3,2 %), les nausées et/ou les vomissements (2,8 %) et les myalgies (2,2 %).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquence indéterminée	Agranulocytose, anémie hémolytique, neutropénie, thrombocytopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde
<b>Affections endocriniennes</b>	Fréquence indéterminée	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Fréquent	Hyperkaliémie, hyponatrémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Fréquent	Insomnie
	Peu fréquent	Etat confusionnel, dépression, nervosité
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées, paresthésie
	Peu fréquent	Accident ischémique transitoire, somnolence
	Rare	Trouble de l'équilibre, syncope, neuropathie
	Fréquence indéterminée	Accident vasculaire cérébral
<b>Affections oculaires</b>	Peu fréquent	Amblyopie
	Très rare	Troubles visuels
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Peu fréquent	Vertige, acouphènes
<b>Affections cardiaques</b>	Peu fréquent	Infarctus du myocarde, angine de poitrine, tachycardie, palpitations, asystolie
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Hypotension

	Peu fréquent	Vasodilatation
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	Fréquent	Dyspnée, toux ***
	Peu fréquent	Sécheresse de la gorge
	Rare	Pneumonie à éosinophiles, aggravation de l'asthme
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme. Dans des cas individuels, obstruction des voies respiratoires supérieures secondaire à un angio-œdème (potentiellement fatale)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleur abdominale, nausées
	Peu fréquent	Flatulence, sécheresse buccale
	Rare	Glossite, constipation, dysgueusie
	Très rare	Iléus, angio-œdème de l'intestin grêle
	Fréquence indéterminée	Pancréatite*
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Rare	Trouble de la fonction hépatique
	Fréquence indéterminée	Hépatite, ictère cholestatique
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Peu fréquent	Angio-œdème, éruption cutanée, prurit, hyperhidrose
	Rare	Érythème polymorphe, pemphigus, urticaire
	Très rare	Dermatite psoriasiforme
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative, alopecie, réaction de photosensibilité. Les affections cutanées peuvent être associées à une pyrexie, à des douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgies, arthrite), à une inflammation vasculaire (vascularite), à une inflammation des tissus séreux et à certaines modifications des valeurs biologiques (éosinophilie, leucocytose et/ou augmentation des taux d'anticorps antinucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges). Psoriasis, psoriasis aggravé
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent	Dorsalgies, myalgies
	Peu fréquent	Arthralgies
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Peu fréquent	Insuffisance rénale, protéinurie
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Peu fréquent	Dysfonction érectile
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Fatigue, asthénie, douleur thoracique
	Peu fréquent	Œdème généralisé, pyrexie, œdème périphérique

<b>Investigations</b>	Fréquent	Augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie**
	Fréquence indéterminée	Diminution des taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite et du nombre de globules blancs, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, augmentation des taux sanguins de bilirubine. Chez les patients atteints d'un déficit congénital en G-6-PDH, des cas individuels d'anémie hémolytique ont été rapportés.
<b>Infections et infestations</b>	Fréquent	Pharyngite, rhinite
	Peu fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, sinusite

\* Une pancréatite a été rapportée chez des patients traités par IECA; dans certains cas, elle s'est avérée fatale.

\*\* De telles augmentations sont plus susceptibles de survenir chez des patients recevant un traitement diurétique concomitant que chez les patients suivant une monothérapie par quinapril. Ces augmentations seront souvent réversibles lors de la poursuite du traitement.

\*\*\* Une toux sèche peut survenir chez un pourcentage significatif de patients traités par IECA. Les femmes et les non-fumeurs semblent être plus vulnérables. La toux est typiquement non productive, persistante et elle disparaît à l'arrêt du traitement.

Une vascularite et une gynécomastie ont été rapportées avec d'autres IECA; on ne peut exclure que ces effets indésirables soient spécifiques à la classe.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification->

[effets-indesirables-medicaments.html](#)

## 4.9 Surdosage

Chez la souris et le rat, la LD<sub>50</sub> orale du quinapril varie entre 1 440 et 4 280 mg/kg.

Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage de quinapril. La manifestation clinique la plus probable consisterait en symptômes imputables à une hypotension sévère, qui sera normalement traitée par un remplissage vasculaire intraveineux.

Le traitement est symptomatique et de soutien, conformément à la pratique médicale établie.

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: IECA, simples/en monothérapie

Code ATC: C 09 AA 06

Le quinapril est le sel de chlorhydrate de quinapril, l'esther éthylique d'un inhibiteur spécifique de longue durée ne contenant pas de groupement sulfhydryle, de l'enzyme transformant l'angiotensine I en angiotensine II (inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine [EC]).

Le quinapril est rapidement hydrolysé sous forme de quinaprilate (diacide de quinapril, le principal métabolite), qui possède une activité puissante d'inhibition de l'ECA dans les études chez l'être humain et l'animal, qui est même supérieure à celle du quinapril même.

Dans le plasma, un rapport IC<sub>50</sub> (quinapril/quinaprilate) de 135 est mesuré en ce qui concerne l'inhibition de l'ECA tant chez les patients normotendus que chez les patients hypertendus.

Les métabolites de dikétopipérazine du quinapril (M2 et M3) sont retrouvés en petites quantités (6 % chacun) dans les urines et provoquent une inhibition négligeable de l'ECA dans le plasma par rapport au quinapril. En revanche, les études (hémodynamiques) fonctionnelles réalisées sont insuffisantes pour exclure une contribution à l'effet global. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase, qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictive. La sécrétion de l'aldostérone est également stimulée par l'angiotensine II. Chez l'homme et l'animal, le mécanisme d'action du quinapril consiste à inhiber l'enzyme ECA, ce qui réduit l'activité du vasopresseur et la sécrétion de l'aldostérone. L'annulation du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

Dans l'étude BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function), le traitement par 20 mg de quinapril par jour durant 8 semaines a significativement amélioré la vasodilatation débit-dépendante dans l'artère brachiale chez les patients ayant subi un pontage aortocoronarien.

Dans l'étude TREND (Trial on Reversing endothelial Dysfunction), une étude clinique contrôlée par placebo d'une durée de 6 mois dans laquelle des patients normotendus, souffrant d'une maladie coronarienne et présentant une fonction normale du ventricule gauche et des valeurs lipidiques normales, ont été traités par 40 mg de quinapril par jour, une amélioration de la vasodilatation endothélium-dépendante a été observée dans les artères coronariennes. Ces études montrent que le quinapril peut améliorer la fonction endothéliale chez les patients atteints de maladies vasculaires coronariennes et périphériques.

La dysfonction endothéliale est considérée comme un mécanisme pathophysiologique sous-jacent important en cas de maladie coronarienne.

Cette action peut être imputée à une augmentation du NO par la liaison à l'ECA tissulaire et un mécanisme d'action lié à la bradykinine. Le quinapril exerce aussi un effet antihypertenseur à des

concentrations faibles ou normales en rénine plasmatique, ce qui suggère que d'autres mécanismes contribuent à l'action du quinapril. L'ECA est identique à la kinase II, l'enzyme qui dégrade la bradykinine, un puissant peptide vasodépresseur. La bradykinine réagit aux récepteurs de la bradykinine dans l'endothélium vasculaire afin de stimuler la libération des vasodilatateurs tels que NO et prostacycline.

L'angiotensine II a également un effet sur la libération des catécholamines neuronales sympathiques périphériques.

Dès lors, d'autres mécanismes potentiels susceptibles de contribuer à l'activité du quinapril sont: augmentation de la bradykinine et de la bradykinine réglant la libération des prostaglandines; diminution de la libération des neurotransmetteurs sympathiques et de l'accessibilité du quinapril au compartiment de l'ECA tissulaire. Les IECA, y compris le quinapril, peuvent augmenter la sensibilité à l'insuline. L'administration de 10 à 40 mg de quinapril aux patients atteints d'hypertension artérielle essentielle produit une diminution de la pression artérielle aussi bien en position assise qu'en position debout, tout en exerçant un effet minimal sur la fréquence cardiaque. L'effet antihypertenseur débute dans l'heure qui suit son administration et atteint généralement des pics entre la deuxième et la quatrième heure qui suit l'administration par voie orale.

Chez certains patients, une baisse optimale de la pression artérielle ne peut être obtenue qu'après deux à quatre semaines de traitement.

Aux posologies recommandées, l'effet antihypertenseur persiste chez la majorité des patients pendant l'intervalle de 24 heures entre les prises, et se maintient au cours d'un traitement de longue durée sans signe de tolérance acquise.

L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques ou de bêtabloquants augmente l'effet hypotenseur du quinapril.

Après l'administration de quinapril chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, les résistances vasculaires périphériques, la pression artérielle moyenne, la pression systolique et diastolique et la pression capillaire pulmonaire bloquée diminuent, alors que le débit cardiaque augmente.

Deux vastes essais randomisés et contrôlés (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] et VA NEPHRON-D ([The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) ont évalué l'association d'un IECA et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.

ONTARGET était une étude réalisée chez des patients ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou de diabète de type 2 s'accompagnant de signes d'une atteinte des organes cibles. VA NEPHRON-D était une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont pas mis en évidence de bénéfice significatif sur les événements ni sur la mortalité de nature ou d'origine rénale et/ou cardiovasculaire, mais ont permis d'observer un risque accru d'hyperkaliémie, de lésion rénale aiguë et/ou d'hypotension par rapport à la monothérapie. En raison de la similitude des propriétés pharmacodynamiques, ces résultats doivent également être pris en compte pour d'autres IECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Dès lors, l'utilisation concomitante des IECA et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Par ailleurs, l'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) visait à évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskirène au traitement de référence par un IECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II chez les patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une néphropathie chronique, avec ou sans affection cardiovasculaire. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un risque accru d'effets indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement plus fréquents dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo; par ailleurs, les événements indésirables et événements indésirables graves pertinents ici (hyperkaliémie, hypotension et altération de la fonction rénale) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe traité par aliskirène que dans celui sous placebo.

#### *Population pédiatrique*

Dans une étude clinique randomisée utilisant des doses cibles de 2,5, 5, 10 et 20 mg de quinapril chez

112 enfants et adolescents souffrant d'hypertension ou présentant une pression artérielle normale élevée durant 8 semaines (2 semaines en double aveugle et 6 semaines en extension), on a constaté un échec en termes d'atteinte de son critère d'évaluation primaire de réduction de la tension artérielle diastolique après 2 semaines. Pour la tension artérielle systolique (critère d'évaluation secondaire d'efficacité) à la semaine 2 uniquement, on a observé une réponse statistiquement significative linéaire à la dose pour les traitements, avec une différence significative entre les groupes « quinapril 20 mg par jour » et le groupe placebo.

Les effets à long terme du quinapril sur la croissance, la puberté et le développement général n'ont pas été étudiés.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales du quinapril sont atteintes au bout d'une heure.

Évalué sur la base des quantités de quinapril et de ses métabolites retrouvées dans les urines, le degré d'absorption est d'environ 60 %.

L'absorption du quinapril n'est pas influencée par la nourriture. Après absorption, le quinapril est transformé en son principal métabolite, le quinaprilate, un puissant inhibiteur de l'ECA, et en divers métabolites inactifs.

Le quinapril a une demi-vie d'élimination apparente d'environ une heure. La biodisponibilité du quinaprilate après administration orale de quinapril est d'environ 35 %. Le quinaprilate a une demi-vie d'élimination apparente d'environ 2-2,5 heures et sa clairance plasmatique est d'environ 60 ml/min.

Les concentrations plasmatiques maximales de quinaprilate sont atteintes environ deux heures après l'administration orale. Environ 97 % du quinapril et du quinaprilate dans le plasma sont liés aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution du quinaprilate est d'environ 11 litres. La clairance du quinaprilate se passe principalement par l'excrétion rénale et cette clairance rénale du quinaprilate s'élève à environ 95 % de la clairance plasmatique totale.

Après administration par voie orale de quinapril, environ 30 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme de quinaprilate.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min., l'élimination du quinaprilate est ralentie, nécessitant une diminution de la dose (voir la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination apparente du quinaprilate s'allonge à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Il existe une corrélation linéaire entre la clairance du quinaprilate plasmatique et la clairance de la créatinine.

L'élimination du quinaprilate diminue chez les patients âgés (> 65 ans), ce qui s'explique par la réduction de la fonction rénale souvent observée chez les patients âgés (voir la rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »).

Les concentrations du quinaprilate sont réduites chez les patients souffrant de cirrhose en raison de la diminution de la conversion du quinapril.

Des études chez le rat montrent que le quinapril et/ou ses métabolites ne traversent la barrière hémato-cérébrale qu'en faibles quantités et se retrouvent uniquement dans les régions cérébrales connues pour posséder une forte activité de l'ECA.

### *Allaitement:*

Après l'administration d'une dose orale unique de 20 mg de quinapril à six femmes qui allaitent, le rapport L/P (rapport lait/plasma) pour le quinapril s'élevait à 0,12. Aucune trace de quinapril n'a été détectée dans le lait 4 heures après l'administration de la dose. Dans le lait, les concentrations de quinaprilate étaient indétectables (<5 µg/l) à toutes les échéances. On estime qu'un nourrisson allaité reçoit environ 1,6 % de la dose maternelle de quinapril ajustée au poids.

### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du quinapril a été étudiée au cours d'une étude à dose unique (0,2 mg/kg) réalisée chez 24 enfants âgés de 2,5 mois à 6,8 ans et au cours d'une étude à doses multiples (0,016-0,468 mg/kg) réalisée chez 38 enfants âgés de 5 à 16 ans, pesant 66 à 98 kg en moyenne.

Comme chez les adultes, le quinapril était rapidement converti en quinaprilate. Les concentrations maximales de quinaprilate étaient généralement atteintes 1 à 2 heures après l'administration de la dose et diminuaient avec une demi-vie moyenne de 2,3 heures. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'exposition secondaire à l'administration d'une dose unique de 0,2 mg/kg est comparable à celle observée chez les adultes après l'administration d'une dose unique de 10 mg. Au cours d'une étude à doses multiples réalisée chez des enfants d'âge scolaire et chez des adolescents, les valeurs d'ASC et de  $C_{max}$  du quinaprilate ont augmenté de manière linéaire avec l'augmentation de la dose de quinapril exprimée en mg/kg.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé d'autres risques pour le patient que ceux attendus sur la base du mécanisme d'action pharmacologique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Carbonate de magnésium (E504)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium (E470b)  
Copolymère de méthacrylate (Eudragit E)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Macrogol  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés sont disponibles sous plaquettes de 14, 28, 30, 56, 84, 98 comprimés, emballés avec la notice dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE291785

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 12 mars 2007.  
Date de dernier renouvellement: 25/02/2011.

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 04/2022.  
Date de mise à jour du texte: 03/2022.