

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MAVIK[®]

Capsules de trandolapril

à 0,5 mg, à 1 mg, à 2 mg et à 4 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (QC) CANADA
H4S 1Z1

DATE DE PRÉPARATION:
Le 15 mai 1997

DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION:
Le 17 décembre 2010

DATE DE RÉVISION:
Le 8 juin 2011

N° de contrôle : 144774

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS SECONDAIRES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE	25
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ÉTUDES CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	46
Pr MAVIK®	46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	capsule 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg	érythrosine, gélatine, oxydes et hydroxydes de fer, lactose, amidon de maïs, povidone, laurylsulfate de sodium, stéaryl fumarate de sodium, dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MAVIK® (trandolapril) est indiqué aux fins suivantes :

Hypertension essentielle

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

MAVIK est normalement prescrit aux patients chez qui le traitement avec un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets secondaires inacceptables.

On peut également essayer MAVIK comme agent initial chez les patients pour qui l'utilisation de diurétiques et (ou) de bêta-bloquants est contre-indiquée ou chez les patients qui souffrent de problèmes médicaux en présence desquels ces médicaments entraînent fréquemment des effets secondaires graves.

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

Traitement après un infarctus aigu du myocarde

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

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

Généralités

On doit tenir compte des risques d'œdème de Quincke (angio-œdème) quand on utilise MAVIK (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Gériatrie (≥ 65 ans) :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de MAVIK chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation du médicament au sein de cette population de patients n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

MAVIK[®] (trandolapril) est contre-indiqué :

- Chez les patientes qui sont enceintes ou envisagent de le devenir.
- Chez les patientes qui allaitent.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Chez les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke (angio-œdème).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

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

Appareil cardiovasculaire

Hypotension

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

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

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

Sténose de l'aorte

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

Oreille/nez/gorge

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

Système endocrinien/métabolisme

Hyperkaliémie et diurétiques d'épargne potassique

On a observé des augmentations de la kaliémie (limite supérieure de la plage normale à 5,0 mmol/L) chez environ 2,2 % des patients qui prenaient MAVIK lors d'études cliniques. Dans la plupart des cas, la kaliémie s'est normalisée malgré le maintien du traitement. L'hyperkaliémie n'a entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient hypertendu. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'utilisation concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments pouvant entraîner une augmentation du potassium sérique (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Système hématopoïétique

Neutropénie/agranulocytose

L'agranulocytose et l'aplasie médullaire ont été liées aux inhibiteurs de l'ECA. L'expérience actuelle avec MAVIK indique que leur incidence est rare. Il faut songer à effectuer la surveillance périodique du nombre de globules blancs, spécialement chez les patients qui présentent une collagénose vasculaire et (ou) une maladie rénale.

Foie/voies biliaires/pancréas

Insuffisance hépatique

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

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

On a observé des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et (ou) de bilirubine sérique pendant le traitement par MAVIK (voir **EFFETS SECONDAIRES**). Si un patient qui reçoit MAVIK présente des symptômes inexpliqués, en particulier pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de procéder à toute la série des épreuves de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. On doit songer à interrompre le traitement par MAVIK si besoin est (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Système immunitaire

Œdème de Quincke (angio-œdème)

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

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

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

Considérations périopératoires

L'effet hypotenseur de certains anesthésiques par inhalation peut être accentué par les inhibiteurs de l'ECA. Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents entraînant l'hypotension, MAVIK inhibe la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. On peut corriger une hypotension imputable à ce mécanisme au moyen d'une recharge volumique.

Reins

Insuffisance rénale

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

L'utilisation de MAVIK doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA aux femmes enceintes peut entraîner des lésions morbides, voire mortelles chez le fœtus ou le nouveau-né. Quand une grossesse est constatée, ou si une patiente envisage de devenir enceinte, on doit arrêter le plus tôt possible le traitement par MAVIK.

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

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

Les nourrissons qui ont été exposés in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, qui visera à détecter l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, on veillera particulièrement à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Il peut être nécessaire de procéder à l'exsanguino-transfusion ou à la dialyse pour inverser

l'hypotension et (ou) compenser l'insuffisance rénale. L'expérience sur ces interventions reste toutefois limitée et n'a pas été associée à un bienfait clinique important.

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

Données chez l'animal

Des études de tératologie ont été réalisées chez la rate à des doses de 0, de 100, de 300 ou de 1 000 mg/kg/jour. On a observé une augmentation de l'incidence d'anomalies mineures (dilatation du bassin du rein et des uretères) dans le groupe recevant 1 000 mg/kg/jour, par rapport aux valeurs témoins. Dans des études de fertilité, réalisées à des doses de 0, de 1, de 10 ou de 100 mg/kg/jour, l'incidence de cavitation du bassin du rein et de dilatation des uretères était augmentée aux doses de 10 et de 100 mg/kg/jour (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et Tératologie**).

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

Deux études de tératologie ont été réalisées chez la guenon cynomolgus (aux doses de 0, de 10, de 50 ou de 250 mg/kg/jour et également aux doses de 5, de 25 ou de 125 mg/kg/jour). Ces doses étaient administrées du jour 20 au jour 50 de la gestation, et les fœtus étaient examinés après césarienne réalisée au jour 100. Des avortements ont été observés chez trois guenons sur dix, six sur dix, cinq sur onze et sept sur dix dans les groupes recevant 0, 10, 50 ou 250 mg/kg/jour, respectivement, et chez une guenon sur dix, quatre sur dix, quatre sur dix et sept sur dix dans les groupes recevant 0, 5, 25 ou 125 mg/kg/jour, respectivement. À part un animal né avec une queue coudée dans le groupe recevant 250 mg/kg/jour, aucun autre signe d'effet tératologique attribuable au traitement n'a été observé.

Femmes qui allaitent

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

On a signalé la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel humain. L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant l'allaitement. Il est préférable

d'utiliser d'autres traitements ayant des profils d'innocuité mieux établis pendant l'allaitement, surtout pendant l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un nourrisson prématuré.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de MAVIK chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation du médicament au sein de cette population de patients n'est pas recommandée.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

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

Hypertension essentielle

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

Les effets secondaires graves observés au cours des études cliniques à long terme (n = 1 409) avec des doses de trandolapril allant de 0,5 mg à 8 mg incluaient notamment : toux (3,9 %), céphalées (2,3 %), asthénie (2,1 %), étourdissements (1,7 %), palpitations (0,7 %), hypotension (0,5 %), nausée (0,5 %), prurit (0,5 %) et malaise (0,5%).

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

Les effets secondaires (ayant une relation de causalité possible, probable ou certaine au traitement) avec une incidence de $\geq 1\%$ dans la totalité des études à double insu, comparatives avec placebo et ouvertes de phase 3 sur l'hypertension (n = 2581) sont présentés au **tableau 1**.

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

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

Traitement après un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

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

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

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique :

Anémie, leucopénie, troubles des plaquettes, thrombocytopénie et troubles des leucocytes

Troubles cardiaques :

Angine, bradycardie, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, tachycardie et tachycardie ventriculaire

Troubles génétiques, congénitaux et familiaux :

Malformations congénitales des artères et ichthyose

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Vertiges et acouphènes

Troubles oculaires :

Troubles de la vue, blépharite, œdème conjonctival, trouble oculaire, glaucome* et anomalie de la vision

Troubles gastro-intestinaux :

Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, œsophagite*, flatulences, gastrite, troubles gastro-intestinaux, douleurs gastro-intestinales, hématomèse, nausées et vomissements

Troubles généraux et atteintes au point

d'administration :	Douleurs thoraciques, fatigue, sensation anormale, malaise, œdème et œdème périphérique
Troubles hépatobiliaires :	Hépatite et hyperbilirubinémie
Troubles du système immunitaire :	Réaction anaphylactoïde* et hypersensibilité
Infections et infestations :	Bronchite, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et infection des voies urinaires
Lésion, empoisonnement et complications chirurgicales :	Lésion
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Anorexie, valeurs anormales des enzymes, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyponatrémie et augmentation de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, spasmes musculaires, ostéoarthrite et douleurs dans les extrémités
Troubles du système nerveux :	Accident vasculaire cérébral, dysgueusie, migraine, migraine sans aura, myoclonie, paresthésie, somnolence, syncope et tremblements*
Troubles psychiatriques :	Agitation, anxiété, apathie, dépression, hallucinations, insomnie, baisse de la libido et troubles du sommeil
Troubles rénaux et urinaires :	Azotémie, pollakiurie, polyurie et insuffisance rénale
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Dysfonction érectile
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Dyspnée, épistaxis, inflammation du pharynx, douleurs pharyngolaryngées, toux productive, troubles respiratoires,

congestion des voies respiratoires supérieures et
inflammation des voies respiratoires supérieures

Troubles de la peau et du
tissu sous-cutané :

Acné, œdème angioneurotique, peau sèche, eczéma,
hyperhidrose, pemphigus*, prurit, psoriasis, éruptions
cutanées et troubles de la peau

Troubles vasculaires :

Angiopathie, bouffées de chaleur, hypertension,
hypotension, hypotension orthostatique, trouble vasculaire
périphérique et varices

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

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

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

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

Résultats des examens de laboratoire cliniques :

Hausse de la créatinine sérique, hausse des phosphatases alcalines sériques, hausse de l'azote uréique du sang, hausse de la déshydrogénase lactique, électrocardiogramme anormal, hyperkaliémie, hyperuricémie, valeurs de laboratoire anormales, anomalies des tests de la fonction hépatique, réduction de la numération plaquettaire et hausse des transaminases.

Résultats des paramètres sanguins :

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

Effets secondaires signalés après la commercialisation

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Agranulocytose et pancytopenie

Troubles cardiaques : Bloc auriculoventriculaire, arythmie et arrêt cardiaque

Troubles gastro-intestinaux :	Douleurs abdominales, angio-œdème intestinal, iléus, nausées et pancréatite
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Fièvre
Troubles hépatobiliaires :	Ictère
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Myalgie
Troubles du système nerveux :	Trouble de l'équilibre, hémorragie cérébrale, étourdissements, syncope et accès ischémique transitoire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Angio-œdème et bronchospasme (toux)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	Alopécie, vascularite leucocytoclasique, éruption cutanée, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et urticaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Médicament concomitant	Référence	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant la kaliémie	É	↓ de la production d'aldostérone ↑ de la kaliémie	On ne doit administrer les diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, ou les suppléments potassiques, que dans les cas confirmés d'hypokaliémie et avec prudence, en vérifiant fréquemment la kaliémie, car il peut y avoir une augmentation marquée du potassium sérique. On doit également utiliser avec prudence les succédanés de sel renfermant du potassium.
Agents entraînant la libération de rénine	ÉC	↑ de l'effet antihypertenseur du trandolapril	L'effet antihypertenseur du trandolapril est renforcé par les antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).
Allopurinol, agents cytostatiques, agents immunosuppresseurs, corticostéroïdes généraux ou procaïnamide	T	Leucopénie	L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de ces agents peut augmenter le risque de leucopénie.

Médicament concomitant	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antidépresseur	T	↑ du risque d'hypotension orthostatique	L'association avec un neuroleptique ou un antidépresseur tricyclique augmente le risque d'hypotension orthostatique.
Agents antidiabétiques	T	↑ du risque d'hypoglycémie	L'utilisation concomitante de médicaments antidiabétiques (insuline ou hypoglycémiant oraux) peut causer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, associé à un risque accru d'hypoglycémie.
Aphérèse des LDL avec le sulfate de dextran	T	Réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger	Dans de rares cas, des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité, ou LDL, avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. On a évité ces réactions en suspendant temporairement le traitement par l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.
Venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes).	T	Réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger	On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en danger la vie de patients recevant des inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation avec des antigènes du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces patients, on a évité ces réactions en suspendant temporairement, pendant au moins 24 heures, l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA. Elles sont toutefois réapparues avec la reprise par inadvertance du traitement.
Antiacides	T	↓ de la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA	Il est recommandé de prendre ces produits séparément.

Médicament concomitant	Référence	Effet	Commentaire clinique
Traitement diurétique concomitant	ÉC	↓↓ de la tension artérielle à l'instauration du traitement	Les patients qui prennent des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques de façon concomitante, et particulièrement ceux qui viennent de commencer leur traitement diurétique, peuvent parfois présenter une chute tensionnelle excessive à l'instauration du traitement. On peut limiter le risque d'effets hypotenseurs indésirables après la première dose de trandolapril soit en arrêtant le traitement diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant l'instauration du traitement au trandolapril. S'il n'est pas possible d'arrêter le traitement diurétique, la dose initiale de trandolapril devra être réduite et on surveillera de près le patient pendant plusieurs heures après la prise de la première dose jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Digoxine	ÉC	Effet synergique sur la fonction ventriculaire gauche	Une étude ouverte réalisée auprès de huit hommes volontaires sains recevant des doses thérapeutiques multiples de trandolapril et de digoxine n'a indiqué aucun changement dans les taux sériques de trandolapril, de trandolaprilat et de digoxine. Sur le plan pharmacodynamique, l'association a eu un effet synergique sur la fonction ventriculaire gauche, comme l'indique l'amélioration des intervalles de temps systoliques.
Anesthésiques par inhalation	T	↑ des effets hypotenseurs de certains anesthésiques par inhalation	Chez les patients subissant une intervention chirurgicale ou une anesthésie avec des agents entraînant l'hypotension, le trandolapril inhibe la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatrice de rénine. On peut corriger une hypotension imputable à ce mécanisme au moyen d'une recharge volumique.

Médicament concomitant	Référence	Effet	Commentaire clinique
Lithium	É	↑ des taux sériques de lithium ↑↑ de l'intoxication au lithium en cas d'administration concomitante d'un diurétique	On a signalé des augmentations des taux sériques de lithium et des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs de l'ECA et du lithium. On doit administrer les médicaments à base de lithium avec prudence et on recommande un suivi fréquent des taux sériques de lithium. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter encore plus le risque d'intoxication au lithium.
Nifédipine à libération prolongée	ÉC		On a réalisé une étude évaluant les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques possibles entre la nifédipine (20 mg) à libération prolongée et le trandolapril (4 mg) auprès de douze hommes volontaires sains. Après une dose unique, on n'a observé aucune interaction pharmacocinétique ni pharmacodynamique entre les deux produits.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	T	↓ des effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA ↑ du risque d'hyperkaliémie	L'administration concomitante d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA. Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, l'association du trandolapril avec des AINS prédispose au risque d'hyperkaliémie, en particulier en présence d'insuffisance rénale. Il faut surveiller plus étroitement la tension artérielle des patients sous trandolapril chez qui un AINS est administré en concomitance ou chez qui son administration est arrêtée.
Warfarine	ÉC		Dans une étude comparative (placebo) et à double insu sur l'interaction pharmacodynamique, vingt volontaires sains ont reçu des doses multiples de trandolapril (2 mg) et des doses thérapeutiques de warfarine. On n'a observé aucun effet cliniquement significatif sur les propriétés anticoagulantes de la warfarine.

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament- plante médicinale

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

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

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

Effets du médicament sur le mode de vie

Alcool

L'alcool augmente la biodisponibilité des inhibiteurs de l'ECA.

Capacité de manœuvrer de la machinerie lourde

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Hypertension essentielle

On doit adapter la posologie de MAVIK[®] (trandolapril) aux besoins du patient. L'instauration du traitement demande que l'on tienne compte du traitement antihypertenseur récent, de l'importance de l'hypertension artérielle et de la restriction sodique. Il faut parfois modifier la dose des autres antihypertenseurs utilisés avec MAVIK.

Chez certains patients traités avec une dose quotidienne, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La mesure de la tension artérielle juste avant la prise du médicament permettra de déterminer si on obtient une maîtrise tensionnelle satisfaisante sur

24 heures. Si tel n'est pas le cas, on doit envisager d'augmenter la dose. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec MAVIK seul, on peut ajouter un diurétique.

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

Insuffisance hépatique : On a administré une dose orale unique de 2 mg de MAVIK à des patients atteints de cirrhose hépatique. Comparativement aux sujets en bonne santé qui ont reçu la même dose, la C_{max} et l'ASC du trandolapril étaient environ neuf fois plus élevées, et la C_{max} et l'ASC du trandolaprilat étaient environ deux fois plus élevées (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas, Insuffisance hépatique**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Monothérapie

Adultes

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

Personnes âgées

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

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

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale

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

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

Posologie dans les cas d'insuffisance hépatique

La dose initiale recommandée est de 0,5 mg de trandolapril une fois par jour.

Traitement après un infarctus aigu du myocarde

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

On administrera une dose initiale de 1 mg de MAVIK une fois par jour au plus tôt le troisième jour suivant l'infarctus aigu du myocarde chez les patients présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche.

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

Après un mois de traitement, on augmentera à 4 mg une fois par jour la dose des patients qui tolèrent 2 mg une fois par jour. Si le patient ne peut pas tolérer la dose de 4 mg une fois par jour, on peut maintenir la dose de 2 mg une fois par jour.

On doit réduire la dose quand cela se révèle nécessaire du point de vue clinique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**, **Hypotension**). Si on observe une hypotension qui empêche le patient de se lever ou de marcher et qui ne peut s'expliquer par d'autres facteurs, on doit réduire la dose.

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

Dose oubliée

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

Administration

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

SURDOSAGE

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

On ne dispose que de données limitées sur le surdosage avec MAVIK[®] (trandolapril) chez l'humain. Les manifestations cliniques les plus probables de surdosage avec un inhibiteur de l'ECA comme MAVIK seraient des symptômes attribuables à une hypotension marquée qui seraient normalement traités par augmentation de la volémie à l'aide d'un soluté physiologique administré par voie intraveineuse. Parmi les symptômes attendus avec un inhibiteur de l'ECA, on compte également : choc, stupeur, bradycardie, perturbation électrolytique et insuffisance rénale. On ignore si l'hémodialyse élimine le trandolapril ou le trandolaprilat de l'organisme.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MAVIK[®] (trandolapril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) non sulphydrylique, utilisé dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée et après un infarctus aigu du myocarde chez des patients cliniquement stables présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche.

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

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

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

L'effet antihypertenseur du trandolapril s'explique par la diminution de la résistance vasculaire périphérique avec peu ou pas d'effet sur le débit cardiaque ni sur la fréquence cardiaque. La baisse tensionnelle n'est pas accompagnée de rétention hydrique ni sodée. On n'a pas observé de modification de l'excrétion urinaire du chlorure et du potassium. L'administration de MAVIK à des patients atteints d'hypertension essentielle entraîne une baisse de la tension artérielle en position couchée comme en position debout.

Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'une dose orale unique de MAVIK à des volontaires sains, le trandolapril a été détecté dans le plasma 30 minutes plus tard; les pics plasmatiques de trandolapril sont apparus dans l'heure suivant la prise et ceux de trandolaprilat, le métabolite actif, après environ 6 heures. Les concentrations plasmatiques de trandolapril et de trandolaprilat étaient proportionnelles à la dose administrée. Bien que la prise d'aliments puisse ralentir l'absorption du trandolapril, elle n'entraîne pas d'effet significatif du point de vue clinique sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du trandolaprilat.

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Excrétion

Quand l'agent est administré en prise unique quotidienne, la concentration plasmatique du trandolaprilat atteint l'état d'équilibre dans les quatre jours suivant l'administration chez des hommes et femmes en bonne santé, ainsi que chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. On a noté des résultats similaires chez les patients des deux sexes atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée, jeunes (< 65 ans) et âgés (≥ 65 ans). Comme c'est le cas avec plusieurs autres inhibiteurs de l'ECA, le trandolaprilat présente un profil d'élimination

polyphasique avec une phase terminale lente, probablement en raison de sa fixation à l'ECA, qui est suivie d'une dissociation lente de l'enzyme. Au cours des 16 à 20 heures suivant l'administration orale de MAVIK, on observe une phase d'élimination rapide du trandolaprilat. Au-delà de cette période, on observe une phase d'élimination terminale prolongée. On a estimé que la demi-vie d'accumulation du trandolaprilat se situe aux alentours de 16 à 24 heures. Le rapport d'accumulation mesuré chez les patients hypertendus a été d'environ 1,5. La demi-vie d'élimination du trandolapril est en moyenne de 0,7 heure.

Chez des hommes volontaires sains, l'excrétion du trandolapril dans l'urine et les fèces après une dose orale unique de 8 mg du médicament marqué au carbone 14, est presque complète après 7 jours ($99,2 \pm 3,4$ %) : 82 % de la dose était éliminée en 48 heures, 93 % en 72 heures. Les chercheurs ont retrouvé 33 et 66 % du total excrété dans l'urine et les fèces respectivement. Le trandolaprilat représente 46 % de l'excrétion urinaire et 57 % de l'excrétion fécale. Les dérivés glycuconjugués du trandolapril et du trandolaprilat éliminés représentent chacun 13 % environ de l'excrétion urinaire totale, et 2 et 4 %, respectivement, de l'excrétion fécale totale. Le dérivé dicétopipérazinique du trandolaprilat constitue 7 % de l'excrétion urinaire totale. Les quantités de trandolapril excrétées sous forme inchangée et sous forme dicétopipérazinique correspondante sont négligeables ($< 0,5$ % de la dose).

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

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

Personnes âgées

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Sexe

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

Race

Les différences sur le plan de la pharmacocinétique n'ont pas été évaluées en fonction des races.

Insuffisance hépatique

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

Dans une étude, des patients atteints de cirrhose qui ont reçu une dose unique de 2 mg de MAVIK ont présenté une C_{\max} et une ASC de trandolapril neuf fois plus élevées. Les valeurs de la C_{\max} et de l'ASC du trandolaprilat étaient environ deux fois plus élevées.

Insuffisance rénale

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

Polymorphisme génétique

On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Les capsules MAVIK à 0,5 mg sont de taille n° 4, avec une cupule mâle opaque rouge et une cupule femelle opaque jaune et sont offertes en flacons de plastique (polyéthylène haute densité ou HDPE) de 100 ou en plaquettes alvéolées.

Les capsules MAVIK à 1,0 mg sont de taille n° 4, avec une cupule mâle opaque rouge et une cupule femelle opaque orange et sont offertes en flacons de plastique (polyéthylène haute densité ou HDPE) de 100 ou en plaquettes alvéolées.

Les capsules MAVIK à 2,0 mg sont de taille n° 4, avec une cupule mâle opaque rouge et une cupule femelle opaque rouge et sont offertes en flacons de plastique (polyéthylène haute densité ou HDPE) de 100 ou en plaquettes alvéolées.

Les capsules MAVIK à 4,0 mg sont de taille n° 2, avec une cupule mâle opaque rouge et une cupule femelle opaque brune et sont offertes en flacons de plastique (polyéthylène haute densité ou HDPE) de 100 ou en plaquettes alvéolées.

Liste des ingrédients non médicinaux

Chaque capsule MAVIK à 0,5 mg contient 0,5 mg de trandolapril et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon de maïs, povidone et stéarylfumarate de sodium (comme excipient et agent de glissement) et une capsule de gélatine vide.

Chaque capsule MAVIK à 1,0 mg contient 1,0 mg de trandolapril et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon de maïs, povidone et stéarylfumarate de sodium (comme excipient et agent de glissement) et une capsule de gélatine vide.

Chaque capsule MAVIK à 2,0 mg contient 2,0 mg de trandolapril et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon de maïs, povidone et stéarylfumarate de sodium (comme excipient et agent de glissement) et une capsule de gélatine vide.

Chaque capsule MAVIK à 4,0 mg contient 4,0 mg de trandolapril et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, amidon de maïs, povidone et stéarylfumarate de sodium (comme excipient et agent de glissement) et une capsule de gélatine vide.

Les capsules de gélatine vides utilisées dans toutes les concentrations de trandolapril sont faites de gélatine NF; elles renferment des agents colorants propres à chaque concentration (voir le

tableau 5 ci-dessous).

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

Concentration	Cupule femelle	Cupule mâle
0,5 mg	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, laurylsulfate de sodium	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine et laurylsulfate de sodium
1,0 mg	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium
2,0 mg	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium
4,0 mg	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium	dioxyde de titane, oxydes et hydroxydes de fer, érythrosine, laurylsulfate de sodium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

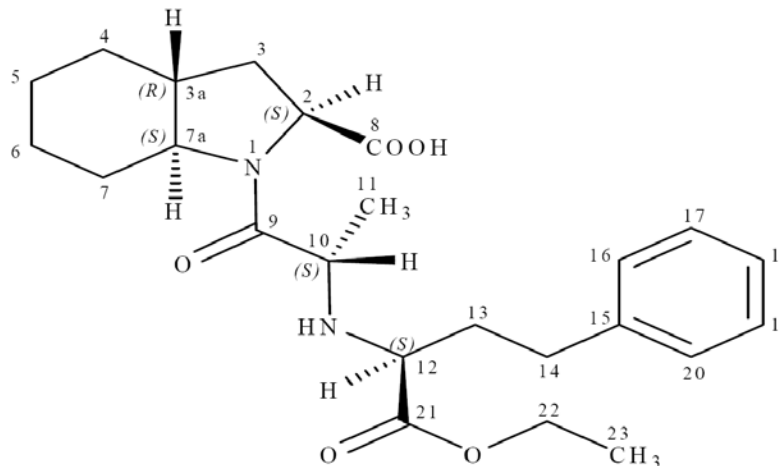
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : trandolapril

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

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

Formule développée :



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

ÉTUDES CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation des études

Hypertension

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

N° de l'étude	Organisation de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets à l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude I	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo	0,5, 1 ou 2 mg une fois par jour Dose orale 28 jours	170 Placebo : 44 Trandolapril : 126	48,2 ans (17 - 72)	Hommes : 66 Femmes : 104
Étude II	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, comparative avec placebo	0,25, 0,5, 1, 2 ou 4 mg une fois par jour Dose orale 6 semaines	313 Placebo : 50 Trandolapril : 263	56,0 ans (25 - 84)	Hommes : 203 Femmes : 110

Dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

Résultats des études

Hypertension

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

Dysfonctionnement du ventricule gauche secondaire à un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

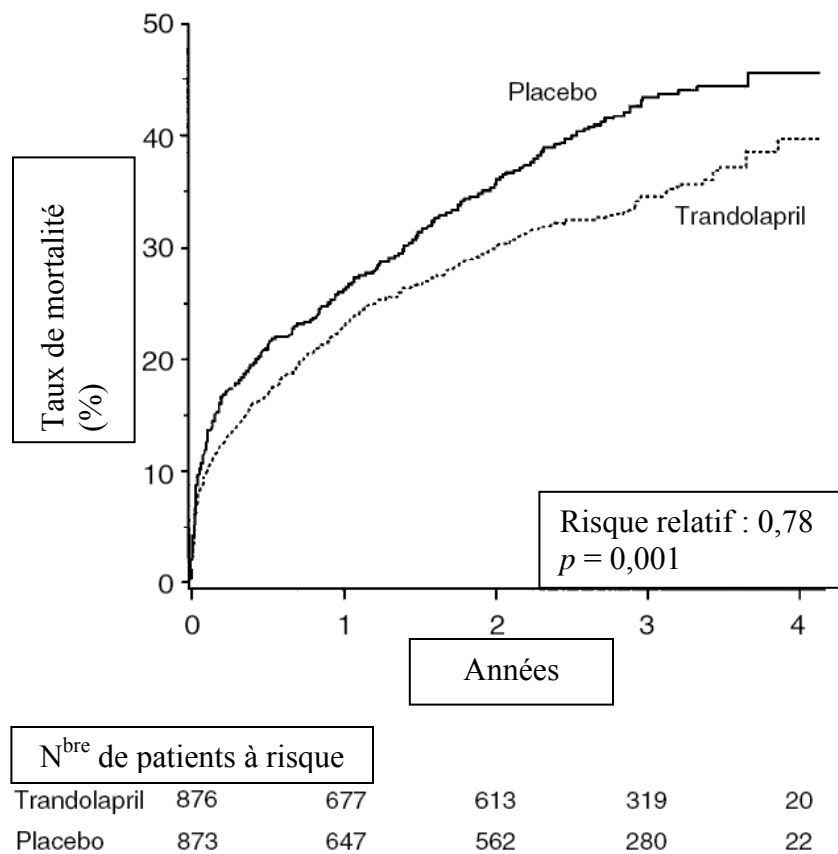


Figure 1 Taux de mortalité toutes causes confondues cumulatif chez les patients recevant le trandolapril ou le placebo

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Pharmacodynamie

Mode d'action

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

Tableau 9 Mode d'action du trandolapril

Étude	Espèce	Nombre d'animaux Par groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Résultats
Inhibition de l'effet vasoconstricteur lié à l'angiotensine I après la prise de trandolapril oral	Rat (mâle) (Sprague Dawley)	4 - 9	Orale Dose unique	0,003 0,01 0,03 0,1 0,3	DI ₅₀ : trandolapril, 35 mcg/kg trandolaprilat : 500 mcg/kg
Inhibition de l'effet vasoconstricteur lié à l'angiotensine I après la prise de trandolapril oral	Chien (beagle)	4	Orale	0,03 0,1 0,3 1,0	Inhibition proportionnelle à la dose. À 0,3 mg/kg : 93 % d'inhibition après 1,5 h, 29 % après 6 h. Avec 1,0 mg/kg : inhibition à 100 % après 30 minutes et 59 % après 6 h.
Effet de la néphrectomie bilatérale	Rat (spontanément hypertendu)	10 - 11	Orale Dose unique	3	L'effet antihypertenseur a été aboli.
Effet de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (avec 5 mg/kg d'indométacine par voie orale)	Rat (spontanément hypertendu)	10 - 11	Orale Dose unique	3	L'effet antihypertenseur n'a pas été modifié.
Inhibition in vitro de l'ECA par le trandolapril	Sérum sanguin : rat (Sprague Dawley) chien (beagle) humain (volontaire sain)	-	In vitro	-	Rat : CI ₅₀ = 1,67 ± 0,74 nM Chien : CI ₅₀ = 368 ± 50 nM Humain : CI ₅₀ = 7,06 ± 2,11 nM
Effets hémodynamiques régionaux et généraux	Rat (spontanément hypertendu)	10	Orale	5 (pendant huit jours)	Au jour 8, la tension systolique était réduite de 31 %, sans effet sur la fréquence ou l'index cardiaque ni le débit systolique. La résistance périphérique totale était réduite de 37 %. La résistance vasculaire régionale était réduite dans tous les territoires (34 à 65 %), alors que l'irrigation régionale était augmentée dans toutes les régions étudiées (33 à 88 %).
Détermination de la dose efficace minimale	Rat (mâle) (spontanément hypertendu)	20	Orale	0,003 0,01 0,1 0,3 1,0 3,0	Baisse tensionnelle proportionnelle à la dose, allant de 8,5 à 39 %. Réduction de l'hypertrophie cardiaque proportionnelle à la dose, allant de 5 à 17 %.

Étude	Espèce	Nombre d'animaux Par groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Résultats
				(pendant 14 jours)	
L'inhibition de l'ECA en mesurant la potentialisation de la réponse hypotensive à la bradykinine	Rat (Sprague Dawley) (mâle)	6	i.v.	0,003 0,006 0,010 0,03 1 (dose unique)	DE ₅₀ = Dose permettant d'obtenir 50 % de l'augmentation maximale de la réponse hypotensive à la bradykinine Trandolapril = 4,9 mg/kg Trandolaprilat = 4,1 mg/kg
Inhibition de l'ECA dans l'aorte, l'oreillette et le ventricule de rat	Rat (Okamoto) hypertendu, (mâle)	7 - 10	Orale	0,0001 0,0003 0,001 0,003 0,01 1,0	DI ₅₀ = Dose inhibant l'activité enzymatique de 50 % Oreillette droite = 0,00132 Oreillette gauche = 0,00107 Aorte = 0,00066 Pointe du cœur = 0,00798 Paroi ventriculaire droite = 0,01510 Septum = 0,00740

Effets sur la tension artérielle

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

Tableau 10 Effets du trandolapril sur la tension artérielle

Modèle hypertenseur	Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Durée	Résultats
Effets antihypertenseurs chez le rat spontanément hypertendu	Rat	12 - 22	Orale	0,3, 3,0, 30	Dose unique	Chute tensionnelle moyenne 6 h après gavage : 10 %, 13 % et 17 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement. 24 h après le gavage, la chute tensionnelle était de 10, de 11 et de 15 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement.
Effet antihypertenseur chez le rat spontanément hypertendu, prétraité avec un diurétique thiazidique	Rat	12 - 22	Orale	0,3, 3,0, 30	Dose unique	Chute tensionnelle moyenne proportionnelle à la dose : 14, 30 et 34 % avec 0,3, 3,0 et 30 mg/kg, respectivement. Effet de pointe observé après 24 h.
Activité antihypertensive après 14 jours de traitement chez le rat spontanément hypertendu	Rat	11 - 12	Orale	3,0	14 jours	La tension artérielle moyenne a diminué de 33 % après 14 jours.
Effet antihypertenseur chez le chien normotendu conscient	Chien (mâle) (beagle)	5 - 6	Orale	3,0 10	Dose unique	À la dose de 3 mg/kg : tension diastolique réduite de 14 %, 3,5 à 4 h après l'administration. À la dose de 10 mg/kg : baisse de 15 % observée 1,5 à 4 h après l'administration.

Pharmacocinétique

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

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

		Rat	Chien	Humain
Dose (mg/kg)		1	1	0,033
C _{max} (mcg/mL)	trandolapril	ND	0,05	0,002
	trandolaprilat	1,02	0,28	0,003
T _{max} (h)	trandolapril	ND	0,77	0,5
	trandolaprilat	0,14	0,72	6
ASC (mcg•h/mL)	trandolapril	ND	0,055	0,002
	trandolaprilat	0,47	0,46	0,046
T _{1/2} (h)	trandolapril	ND	0,6	0,7
	trandolaprilat	6,0	1,6	3,5
% de biodisponibilité	trandolapril	ND	19	7,5
	trandolaprilat	37	43	40-60
% d'élimination	bile	36	39	ND
	urine	18	16	33
	fèces	36	40	66

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

Voie	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Orale	Souris	Mâle	4 875
		Femelle	3 990
	Rat	Mâle	> 5 000
		Femelle	> 5 000
Intrapéritonéale	Souris	Mâle	1 285
		Femelle	1 330
	Rat	Mâle	1 420
		Femelle	1 435

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

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

Toxicité chronique

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

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

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

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Effets
					de 50 et de 250 mg/kg chez les mâles.
Chien (beagle)	6 mois	9 M, 9 F	Orale	0, 2,5, 25, 125, 250	À toutes les doses : baisse de l'excrétion de sodium, de potassium, de chlorure, de calcium, de magnésium et d'urée. Aux doses de 250 et de 125 mg/kg : signes digestifs de toxicité accompagnés d'hypotonicité et de déshydratation, ayant entraîné la mort et le sacrifice prématuré. Lésions inflammatoires ulcéreuses de la muqueuse gastroduodénale et lésions rénales. Des lésions inflammatoires œsophagiennes ont également été observées. À la dose de 25 mg/kg : anémie, augmentation de la fréquence des lésions rénales chez les femelles.
Chien (beagle)	12 mois	6 M, 6 F	Orale	0, 0,25, 2,5, 25	À la dose de 0,25 mg/kg : baisse de poids chez trois animaux entre les semaines 24 et 49. Baisse du poids de la rate, des reins et des testicules chez les mâles. À la dose de 25 mg/kg : hausse des α_2 -globulines chez les mâles. Baisse du poids absolu du cerveau chez les mâles.

Mutagénicité et carcinogénicité

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

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

Reproduction et tératologie

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

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

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

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'administration	Résultats
(cynomolgus)			gestation	de tératogénèse.
Singe (cynomolgus)	10 F	0, 5, 25, 125	Jours 20 - 50 de la gestation	À toutes les doses : légère baisse du poids corporel. Pas de malformations liées au traitement. Aux doses de 5 et de 25 mg/kg : quatre avortements. À la dose de 125 mg/kg : sept avortements.

RÉFÉRENCES

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À

L'INTENTION DU PATIENT

Pr MAVIK®
Capsules de trandolapril

Ce document constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MAVIK et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MAVIK. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- MAVIK est utilisé dans le traitement de l'hypertension.
- MAVIK est utilisé après une crise cardiaque.

Votre mode de vie

Il est tout aussi important de modifier votre mode de vie que de prendre votre médicament. En collaborant avec votre médecin, vous pouvez aider à réduire les risques de présenter des complications de l'hypertension, tout en conservant le mode de vie auquel vous êtes habitué(e).

Votre médecin et vous déterminerez ensemble dans quelle mesure chacun des facteurs suivants vous concerne :

Alcool : Évitez les boissons alcoolisées jusqu'à ce que vous en ayez discuté avec votre médecin. La consommation d'alcool peut jouer sur la tension artérielle et (ou) augmenter le risque d'étourdissements ou de perte de connaissance.

Régime alimentaire : De façon générale, évitez les aliments gras, ainsi que les aliments à teneur élevée en sel ou en cholestérol. Ne prenez pas de succédanés de sel contenant du potassium sans avoir d'abord consulté votre médecin.

Exercice physique : Faites de l'exercice de façon régulière. Cela vous aidera à maîtriser votre poids et à avoir plus d'énergie. C'est également une bonne façon de gérer le stress. Si vous ne faites pas d'exercice de façon régulière, assurez-vous de discuter d'un programme d'exercices avec votre médecin.

Tabagisme : Évitez complètement le tabac.

Comment agit ce médicament :

MAVIK est un médicament qui aide à maîtriser l'hypertension. Il empêche la contraction des vaisseaux sanguins et réduit par conséquent la tension artérielle. Il ne permet toutefois pas un traitement définitif de la maladie.

Même si vous ne ressentez aucun symptôme pendant des années, l'hypertension peut entraîner un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque, une maladie rénale et d'autres problèmes graves.

Mais il faut plus qu'un médicament pour réduire la tension artérielle. Discutez avec votre médecin des facteurs de risque d'hypertension dans le cadre de votre mode de vie. Vous devrez peut-être modifier certaines de vos habitudes pour abaisser votre tension artérielle.

L'hypertension est le terme médical utilisé pour désigner la haute pression. Quand le sang circule dans les vaisseaux sanguins, il exerce une pression sur la paroi de ces vaisseaux, comme l'eau exerce une pression sur la paroi d'un tuyau d'arrosage. La tension artérielle correspond à cette pression. Lorsque la tension artérielle est élevée (comme la pression de l'eau dans un tuyau d'arrosage dont l'embout est partiellement fermé), il peut y avoir des lésions au cœur et aux vaisseaux sanguins.

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

Ne prenez pas MAVIK :

- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous êtes allergique au médicament ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients non médicinaux (Voir la rubrique « Les ingrédients non médicinaux sont » dans cette section pour en connaître la liste complète.);
- si vous avez des antécédents d'angio-œdème (une enflure temporaire qui défigure et qui peut avoir des conséquences graves). Voir la section **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**.

L'ingrédient médicinal est :

Trandolapril

Les ingrédients non médicinaux sont :

Erythrosine, gélatine, oxydes et hydroxydes de fer, lactose, amidon de maïs, povidone, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

MAVIK est offert en capsules à 0,5 mg, à 1,0 mg, à 2,0 mg et à 4,0 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

MAVIK ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte ou envisagez de le devenir pendant que vous prenez MAVIK, arrêtez de prendre le médicament et consultez votre médecin le plus tôt possible.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MAVIK si :

- Vous prenez des succédanés de sel ou des aliments contenant du potassium. Vous ne devez pas prendre de succédanés de sel ou des aliments contenant du potassium sans avoir d'abord consulté votre médecin.
- Vous avez d'autres problèmes médicaux, particulièrement si vous souffrez de diabète, de maladie du foie, de maladie du rein, de maladie du cœur ou de maladie vasculaire.
- Vous êtes enceinte, envisagez de le devenir ou allaitez. L'utilisation de MAVIK pendant la grossesse peut causer des lésions à votre bébé, voire même entraîner sa mort. Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez MAVIK, arrêtez de prendre le médicament et informez-en votre médecin le plus tôt possible. Il se peut que MAVIK passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter si vous prenez MAVIK. Si vous devez continuer d'allaiter, consultez votre médecin en vue de prendre un autre médicament pour maîtriser votre tension artérielle.
- Vous êtes peut-être allergique à MAVIK, y compris à l'un ou l'autre de ses ingrédients non médicinaux. (Voir la rubrique « **Les ingrédients non médicinaux sont** » pour en connaître la liste complète.)
- Vous prenez actuellement d'autres médicaments. Cela est particulièrement important si vous prenez des diurétiques (pilules pour éliminer l'eau de votre organisme) qui peuvent renforcer l'effet antihypertenseur de MAVIK.
- Vous devez effectuer des tâches qui exigent une attention spéciale (par exemple, la conduite d'une automobile ou la manœuvre de machinerie lourde). La majorité des patients sont en mesure de le faire, mais vous ne devriez pas effectuer ces tâches jusqu'à ce que vous sachiez que vous pouvez tolérer le médicament.
- Vous êtes traité(e) pour d'autres maladies par d'autres médecins, avisez-les de tous les médicaments que vous prenez. Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité de MAVIK. Pareillement, MAVIK peut réduire l'efficacité de certains autres médicaments.
- Vous devez subir une intervention dentaire ou chirurgicale, informez votre dentiste ou votre médecin que vous prenez ce médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec MAVIK comprennent :

- agents augmentant le potassium dans le sang (diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, le triamtérene ou l'amiloride, ou les suppléments potassiques);
- succédanés du sel contenant du potassium;
- allopurinol, agents cytostatiques, agents immunosuppresseurs, corticostéroïdes généraux ou procaïnamide;
- antidépresseurs (médicaments utilisés pour maîtriser votre dépression);
- agents antidiabétiques (médicaments utilisés pour maîtriser votre glycémie);
- aphérèse des lipoprotéines de faible densité (sulfate de dextran);
- venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes);
- antiacides;
- diurétiques (pilules pour éliminer l'eau de votre organisme) (p. ex., l'hydrochlorothiazide);
- digoxine;
- anesthésiques par inhalation;
- lithium;
- nifédipine à libération prolongée;
- agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
- warfarine;
- alcool.

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des produits de santé naturels, des médicaments d'ordonnance ou des médicaments en vente libre, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La plupart des gens souffrant d'hypertension ne doivent prendre qu'une seule capsule de MAVIK par jour. Vous pouvez prendre votre médicament avec un repas ou à jeun si vous préférez. Il est important de le prendre chaque jour à la même heure, comme votre médecin vous l'a prescrit.

N'oubliez pas que l'hypertension est une maladie à long terme sans symptôme à court terme. Ce n'est pas parce que vous vous sentez bien que vous pouvez arrêter de prendre votre médicament. Si vous arrêtez de le prendre, vous risquez de

présenter des complications graves de la maladie. Vous devez donc continuer à prendre votre médicament de façon régulière, comme votre médecin vous l'a prescrit.

Quand vous prenez votre première dose de MAVIK, votre tension artérielle peut descendre de façon marquée, et vous pouvez éprouver la sensation d'avoir la tête légère. Il est fort probable que certains de ces effets secondaires disparaîtront une fois que votre organisme se sera habitué au médicament. S'ils persistent, parlez-en à votre médecin qui pourra réduire la dose de médicament ou vous en prescrire un autre.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Si vous ou une personne que vous connaissez prenez accidentellement une dose plus élevée que la dose prescrite, dites à votre médecin ou au personnel de l'hôpital la quantité de médicament qui a été ingérée et montrez-lui les capsules.

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

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre capsule de MAVIK, vous devez la prendre dès que vous constatez l'oubli, s'il s'agit de la même journée. Sinon, vous ne devez pas prendre la dose oubliée. Vous devez attendre le moment prévu pour la dose suivante. Vous ne devez jamais prendre deux doses à la fois pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MAVIK peut entraîner des effets secondaires. En plus de ses effets bénéfiques, tout médicament, y compris MAVIK, peut entraîner des effets secondaires. Une fois que vous avez commencé à prendre MAVIK, il est important d'aviser sans tarder votre médecin de l'apparition de tout symptôme inexplicé que vous pourriez ressentir.

Parmi les effets secondaires fréquents, on compte la toux et les étourdissements. Parmi les effets secondaires occasionnels, on compte :

- Céphalées
- Symptômes pseudo-grippaux, tels que maux de gorge, fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruptions cutanées
- Nausée, vomissements, diarrhée

- Fatigue
- Sensation de tête légère
- Douleurs abdominales
- Perte d'appétit (anorexie)
- Humeur triste (dépression)

Si vous présentez une transpiration profuse, des vomissements ou de la diarrhée, votre tension artérielle peut être trop basse. Si vous vous sentez mal après avoir commencé à prendre les capsules de MAVIK, ou ressentez des symptômes inhabituels ou inattendus, parlez-en à votre médecin ou consultez un médecin.

MAVIK peut modifier votre bilan sanguin. Votre médecin surveillera les résultats de vos tests sanguins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Réactions d'hypersensibilité Urticaire, éruption cutanée ou autre effet touchant la peau ou les yeux, démangeaisons ou fièvre			√
	Hypotension Évanouissement lorsque la tension artérielle est trop basse			√
	Transpiration profuse, vomissements, diarrhée	√		
	Battements irréguliers du cœur		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin	<p>Conservé MAVIK dans son contenant d'origine entre 15 et 25 °C. Ne pas conserver le médicament au-delà de la date de péremption indiquée sur le contenant. Conserver ce médicament hors de la portée des enfants.</p>
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
Peu fréquent	<p>Réactions allergiques Enflure de la bouche, des lèvres, de la langue, des yeux, des membres, de la gorge ou difficulté à avaler ou à respirer (signes d'angio-œdème). L'angio-œdème intestinal peut également survenir et se manifeste par des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Si vous notez une enflure ou ressentez des douleurs dans ces régions, parlez-en à votre médecin immédiatement. Vous devez également informer votre médecin si vous présentez une fièvre inexpliquée, des éruptions cutanées ou des démangeaisons.</p>		√	<p>DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS</p> <p>Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remplir une déclaration en ligne au : www.healthcanada.gc.ca/medeffect ● Appeler sans frais au 1-866-234-2345 ● Remplir le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et : <ul style="list-style-type: none"> ○ le télécopier sans frais au 1-866-678-6789 ○ l'envoyer par la poste à : <p style="margin-left: 40px;">Programme Canada Vigilance Santé Canada I.A. 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9</p> <p>Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et le Guide sur la déclaration des effets secondaires sur le site de MedEffect Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.</p> <p><i>REMARQUE. — Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>
	<p>Jaunisse Jaunissement des yeux et de la peau</p>		√	
Fréquence inconnue	<p>Douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements)</p>	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par MAVIK, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Dernière révision : 8 juin 2011