

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Dom-LISINOPRIL

(comprimés de lisinopril, USP)

Comprimés à 5, 10 et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

DOMINION PHARMACAL
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision:
19 avril, 2011

Submission Control No: 145662

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

Pr^{Dom}-LISINOPRIL

(comprimés de lisinopril, USP)

Comprimés à 5, 10 et 20 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le lisinopril est un inhibiteur de l'ECA utilisé dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive et à la suite d'un infarctus du myocarde chez les patients stables sur le plan hémodynamique.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice. L'inhibition de l'ECA entraîne une réduction de la concentration plasmatique d'angiotensine II, ce qui stimule l'activité de la rénine plasmatique (en raison de la perte du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution entraîne une légère hausse du K⁺ sérique. Chez les patients traités avec le lisinopril et un diurétique thiazidique, on n'a observé aucune modification des taux de potassium sérique (voir PRÉCAUTIONS).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. On ne connaît toutefois pas encore l'importance de ce rôle sur les effets thérapeutiques du lisinopril.

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble surtout reposer sur l'inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril abaisse également la tension artérielle des patients atteints d'hypertension avec faibles taux de rénine.

L'administration de lisinopril à des hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle en position debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement par le lisinopril. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle se manifeste en 6 heures. Bien qu'on ait démontré qu'après l'administration des doses

quotidiennes uniques recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus prononcé dans certaines études avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen était substantiellement plus faible 24 heures après la dose que 6 heures après la dose. Dans certains cas, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

Au cours d'études hémodynamiques auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'est accompagnée d'un affaiblissement de la résistance artérielle périphérique avec peu ou pas de changement dans le débit et la fréquence cardiaques. Dans une étude où on a administré le lisinopril à neuf patients hypertendus, on a observé une accélération du débit sanguin rénal moyen qui n'était pas significative. Les données provenant de plusieurs petites études ne sont pas constantes en ce qui a trait à l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire des hypertendus dont la fonction rénale est normale, mais portent à croire que les modifications, le cas échéant, sont faibles.

Lorsque le lisinopril est administré avec des diurétiques thiazidiques, son effet antihypertensif est plus ou moins additif.

Administré à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le lisinopril allège la précharge et la postcharge cardiaques, ce qui a pour effet d'accélérer le débit cardiaque sans provoquer de tachycardie réflexe. La tolérance à l'effort augmente.

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*), l'administration de doses plus élevées du lisinopril (pouvant atteindre 35 mg une fois par jour) a réduit le risque de mortalité et d'hospitalisation (paramètre combiné) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique. L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, d'envergure internationale qui a évalué les effets de doses faibles, soit de 2,5 à 5,0 mg de lisinopril, comparativement à ceux de doses élevées, soit de 32,5 à 35,0 mg de lisinopril, sur les taux de mortalité et de morbidité chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des groupes à doses élevées, après répartition aléatoire. Les patients admis à l'étude ATLAS souffraient d'une insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV selon la NYHA, avaient reçu des diurétiques pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\leq 30\%$. Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des six mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements standard, autres que par un inhibiteur de l'ECA, étaient autorisés pendant toute la durée de l'étude. Le suivi médian a été de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou présentant une coronaropathie instable, des arythmies ventriculaires instables, une insuffisance cardiaque congestive instable ou un trouble autre que l'insuffisance cardiaque congestive qui

risquait de limiter la survie en cours d'étude. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la NYHA, et 89 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de l'ECA. En ce qui a trait au paramètre secondaire principal (mortalité toutes causes et hospitalisation toutes causes), l'administration de lisinopril à doses élevées a été associée à une réduction de 11,6 % ($p = 0,002$) du risque comparativement à l'administration de faibles doses (2,5 et 5 mg). L'administration de lisinopril à doses élevées a également été associée à une réduction de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes et d'hospitalisation en raison d'un trouble cardiovasculaire ($p = 0,036$). Le nombre total d'hospitalisations imputables à l'insuffisance cardiaque par patient a été réduit de 23,2 % ($p = 0,002$).

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques maximales de lisinopril sont atteintes environ 7 heures après l'administration orale de lisinopril, intervalle qui peut atteindre de 8 à 10 heures environ chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde récent. Les concentrations sériques décroissantes présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale représente probablement la liaison saturable du lisinopril à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et n'est pas proportionnelle à la dose. Le lisinopril ne se lie pas à des protéines sériques autres que l'ECA.

Le lisinopril ne subit aucun métabolisme; il est entièrement excrété inchangé dans l'urine. Selon la récupération urinaire, le taux d'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une grande variabilité entre les sujets (6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Suite à l'administration de doses multiples, on a déterminé que la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.

Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (65 ans et plus), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des concentrations sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique plus élevées que celles observées chez des adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, on a donné pendant 7 jours consécutifs des doses quotidiennes uniques de 5 mg de lisinopril à des volontaires sains, jeunes et âgés, et à des patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Les concentrations sériques maximales de lisinopril au jour 7 étaient supérieures chez les sujets âgés sains que chez les jeunes, et encore plus élevées chez les sujets âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. La clairance rénale du lisinopril était plus basse chez les sujets âgés, surtout en présence d'insuffisance cardiaque congestive.

L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

Les études sur les rats indiquent que le lisinopril traverse mal la barrière hémato-encéphalique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

Dom-LISINOPRIL (lisinopril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénovasculaire. On peut l'employer seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. Une grande majorité de patients (> 80 %) souffrant d'hypertension grave ont besoin d'une association thérapeutique. On a administré le lisinopril en concomitance avec des bêta-bloquants et des antagonistes du calcium, mais les données concernant un tel usage sont limitées.

Dom-LISINOPRIL doit normalement être administré aux patients pour qui le traitement au moyen d'un diurétique ou d'un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

On peut aussi essayer Dom-LISINOPRIL comme traitement initial dans les cas où l'administration d'un diurétique et/ou d'un bêta-bloquant est contre-indiquée, ou chez les patients présentant d'autres affections dans lesquelles ces médicaments peuvent souvent causer des effets indésirables sérieux.

Insuffisance cardiaque

Dom-LISINOPRIL est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique en tant que traitement d'appoint avec des diurétiques et lorsque approprié, un dérivé digitalique. Le traitement avec Dom-LISINOPRIL ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital.

L'administration de doses élevées de lisinopril diminue le risque à la fois de mortalité et d'hospitalisation (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

Dom-LISINOPRIL est indiqué pour le traitement des patients stables sur le plan hémodynamique dès les premières 24 heures suivant un infarctus du myocarde, afin d'améliorer la survie. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants.

Le traitement par Dom-LISINOPRIL doit être réévalué après six semaines. En l'absence de dysfonctionnement du ventricule gauche, symptomatique ou asymptomatique, le traitement par Dom-LISINOPRIL peut être arrêté.

Dom-LISINOPRIL ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : tension artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg, insuffisance rénale cliniquement importante ou antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir PRÉCAUTIONS – Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu – Insuffisance rénale).

Généralités

L'utilisation de Dom-LISINOPRIL doit faire l'objet de précautions particulières en raison du risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE – Œdème de Quincke).

CONTRE-INDICATIONS

Dom-LISINOPRIL (lisinopril) est contre-indiqué chez les patients :

- hypersensibles à l'un des ingrédients entrant dans la composition de ce produit;
- présentant des antécédents d'allergie aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- ayant des antécédents d'œdème angioneurotique lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- souffrant d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

MISES EN GARDE

Mises en garde sérieuses et précautions

L'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès qu'on constate une grossesse, il faut cesser la prise de Dom-LISINOPRIL le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE - Grossesse et Renseignements destinés aux patients).

Œdème de Quincke

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités avec le lisinopril, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement

l'administration de lisinopril et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'oedème se résorbe. Lorsque l'oedème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant. Toutefois, lorsque l'oedème atteint la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de causer une obstruction des voies respiratoires, surtout dans les cas où il y a des antécédents d'interventions chirurgicales sur les voies respiratoires, il faut être prêt à administrer immédiatement un traitement d'urgence, notamment de l'adrénaline (0,5 mL, 1:1000) par voie sous-cutanée et/ou s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et soutenue des symptômes.

On a observé une plus grande incidence d'oedème de Quincke durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'oedème de Quincke sans rapport avec le traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'oedème de Quincke au cours d'un tel traitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension

L'hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive à un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou encore chez des patients souffrant d'hypertension rénovasculaire liée au taux de rénine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive grave, s'accompagnant ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie et/ou à une urémie progressive, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit amorcer le traitement des patients qui courent un risque d'hypotension sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement, et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril et/ou du diurétique. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Si l'hypotension se manifeste, il faut coucher le patient et lui administrer une solution physiologique salée en perfusion i.v. au besoin. Une réaction d'hypotension passagère ne constitue pas en soi une contre-indication à la poursuite du traitement; on peut généralement continuer l'administration du produit sans difficulté une fois la tension artérielle rétablie, à la suite d'une augmentation de volume. On doit cependant envisager l'administration de doses plus faibles de lisinopril et/ou la réduction de la dose du diurétique administré en concomitance.

Si l'hypotension survient au cours d'un traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu, on doit envisager d'interrompre l'administration de lisinopril (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et dont la tension artérielle est normale ou basse, une baisse additionnelle de la tension artérielle générale peut survenir avec le lisinopril. Si l'hypotension survient, une diminution de la dose ou l'arrêt du lisinopril pourrait se révéler nécessaire.

Neutropénie/Agranulocytose

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de connectivites et de maladie rénale.

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent être cause de morbidité et mortalité foetales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Il faut cesser d'administrer le lisinopril le plus tôt possible lorsqu'on s'aperçoit d'une grossesse.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse s'est accompagnée de problèmes foetaux et néonataux dont l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et le décès. On a également signalé d'oligoamnios, probablement consécutif au déclin de la fonction rénale du fœtus; l'oligoamnios dans ce contexte s'accompagnait de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire.

On a également signalé des cas de naissances prématurées, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que de malformations neurologiques à la suite d'une exposition durant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent être surveillés étroitement pour dépister la présence d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si l'oligurie se manifeste, il faut se préoccuper de maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Une transfusion ou une dialyse peut être nécessaire pour corriger l'hypotension et/ou se substituer à la fonction rénale altérée, mais l'expérience limitée de ces méthodes ne s'est pas accompagnée d'avantages cliniques significatifs.

Le lisinopril a été retiré de la circulation néonatale par dialyse péritonéale.

Études chez les animaux

Le lisinopril ne s'est pas révélé tératogène chez des souris traitées aux jours 6 à 15 de la gestation avec des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez les humains). On a noté une recrudescence des résorptions foetales à partir de doses de 100 mg/kg; à des doses de 1000 mg/kg, on a pu les prévenir par l'administration de solution salée. On n'a noté aucune foetotoxicité ni tératogénicité chez des rates traitées avec jusqu'à 300 mg/kg/jour (188 fois la dose maximale recommandée) de lisinopril aux jours 6 à 17 de la gestation. Chez les rates recevant le lisinopril à compter du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 du postpartum, on a noté une multiplication des mortalités des petits aux jours 2 à 7 du postpartum et un poids moyen plus faible des petits au jour 21 du postpartum, ce qui ne s'est pas produit quand les mères avaient reçu un supplément de solution salée.

Le lisinopril, à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute la période organogène à des lapines recevant un supplément de solution salée. Le supplément de solution salée (solution physiologique salée au lieu de l'eau du robinet) a été utilisé pour éliminer les effets maternotoxiques et permettre l'évaluation du potentiel tératogène au niveau posologique le plus élevé possible. On a démontré que les lapines étaient extrêmement sensibles aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril et énalapril) et que les effets maternotoxiques et foetotoxiques se manifestaient aux niveaux posologiques thérapeutiques recommandés chez les humains, ou au-dessous.

On a démontré la foetotoxicité chez les lapines par une recrudescence de l'incidence de résorptions foetales à une dose orale de lisinopril de 1 mg/kg/jour et par une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète à la plus faible dose testée (0,1 mg/kg/jour). Une dose i.v. unique de 15 mg/kg de lisinopril administrée à des lapines gravides aux jours 16, 21 ou 26 de la gestation a entraîné un taux de mortalité foetale de 88 à 100 %.

Par autoradiographie du corps entier, on a décelé de la radioactivité dans le placenta suite à l'administration de lisinopril marqué à des rates gravides, mais non dans les foetus.

Allaitement

On a signalé la présence d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement n'est pas recommandée.

Race

On a observé une incidence supérieure d'oedème de Quincke chez les patients de race noire durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA comparativement aux patients des autres races.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement plus faible chez les patients de race noire (une population présentant généralement une hypertension à rénine basse) que chez les patients des autres races.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des altérations de la fonction rénale ont été observées chez des individus sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, c.-à-d. les patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale, une sténose de l'artère rénale unilatérale au niveau d'un rein solitaire, ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents inhibant ce système a été associé à diverses réactions indésirables, dont l'oligurie, une urémie progressive et, plus rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait multiplier le risque.

Dans les cas d'infarctus du myocarde aigu, le lisinopril ne doit pas être administré aux patients présentant un dysfonctionnement rénal (taux de créatinine sérique supérieur à 177 $\mu\text{mol/L}$ et/ou une protéinurie dépassant 500 mg/24 h). En cas d'apparition d'un dysfonctionnement rénal pendant le traitement par lisinopril (créatinine sérique dépassant 265 $\mu\text{mol/L}$ ou le double de la valeur mesurée avant le traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement.

L'utilisation du lisinopril doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

L'administration de lisinopril ne doit pas être instaurée chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu qui présentent un risque de détérioration hémodynamique sérieuse après un traitement au moyen d'un vasodilatateur.

Il s'agit notamment des patients dont la tension artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Dans les trois premiers jours suivant l'infarctus, la dose de médicament doit être réduite si la tension artérielle systolique se situe entre 100 et 120 mm Hg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

Dans l'étude GISSI-3 portant sur des patients ayant subi un infarctus du myocarde, l'incidence d'hypotension persistante (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant au moins une heure) était plus élevée chez les patients traités par le lisinopril que chez ceux recevant un placebo (9,0 % vs 3,7 %).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques recevant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, l'équilibre glycémique doit être étroitement surveillé durant le premier mois de traitement par le lisinopril. (Voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (par exemple le polyacrylonitrile [PAN] et pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec le sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser immédiatement la dialyse en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlures, oedème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager un type différent de membrane dialysante ou une différente classe d'antihypertenseur.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées chez ces mêmes patients en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA (pendant au moins 24 heures), mais sont réapparues lors d'une reprovocation accidentelle.

Hyperkaliémie

Au cours des essais cliniques portant sur l'administration de doses quotidiennes de 2,5 à 20 mg, l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) s'est manifestée chez approximativement 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients présentant une insuffisance cardiaque congestive. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. Il n'a fallu interrompre le traitement en raison d'une hyperkaliémie que chez environ 0,1 % des hypertendus.

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (jusqu'à 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (jusqu'à 5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie (6,4 % vs 3,5 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à l'hyperkaliémie se chiffrait à 0,4 % et à 0,1 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles. Au nombre des facteurs de risque d'hyperkaliémie, citons l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium et/ou de

substituts de sel contenant du potassium (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Sténose valvulaire, myocardiopathie hypertrophique

Certaines données théoriques font craindre que les patients souffrant de sténose aortique ou de myocardiopathie hypertrophique pourraient présenter un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs.

Le lisinopril doit être administré avec prudence chez ces patients.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou lors d'une anesthésie avec des agents qui entraînent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II, à la suite de la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une augmentation du volume.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Des cas d'hépatite, hépatocellulaire ou cholestatique, d'ictère et de hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement avec le lisinopril chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients recevant du lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique). Si un patient recevant du lisinopril éprouve des symptômes inexplicables (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS), surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par lisinopril.

Il n'existe pas d'études valables chez les patients atteints d'une cirrhose et/ou d'un dysfonctionnement hépatique. On doit prescrire le lisinopril avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes. On doit obtenir les valeurs initiales de la fonction hépatique de tels patients avant d'administrer le médicament et surveiller de près leur réponse et les effets métaboliques.

Toux

On a signalé la présence d'une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'arrêt de l'administration de lisinopril ou la diminution de la dose.

Une telle possibilité devrait faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

Enfants

On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité chez les enfants.

Risques professionnels

Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par le lisinopril.

Interactions médicamenteuses

Hypotension – Patients traités par des diurétiques

Les patients traités par des diurétiques, surtout depuis peu, peuvent parfois subir une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement avec le lisinopril. On peut atténuer les risques d'hypotension symptomatique en arrêtant le diurétique avant le début du traitement avec le lisinopril et/ou en abaissant la dose initiale de lisinopril (voir MISES EN GARDE – Hypotension et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypotension - Patients traités par des antihypertenseurs

L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle.

Suppléments potassiques, agents d'épargne potassique ou succédanés de sel à base de potassium

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente des taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. On devrait aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.

Agents entraînant la libération de rénine

L'effet antihypertensif du lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).

Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique

Les agents qui influencent l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés avec prudence. Les bêta-bloquants ajoutent à l'effet antihypertensif du lisinopril.

AINS

Chez certains insuffisants rénaux, l'administration concomitante de lisinopril et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut aggraver l'insuffisance rénale.

L'indométhacine administrée conjointement avec le lisinopril peut affaiblir l'effet antihypertensif de ce dernier.

Sels de lithium

Comme avec tout autre médicament éliminant le sodium, l'élimination du lithium peut aussi diminuer. C'est pourquoi les taux sériques de lithium devraient faire l'objet d'une surveillance étroite si l'on doit administrer des sels de lithium.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, pouvant être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p. ex. aurothiomalate sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques laissent croire que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) provoque une hausse de l'effet hypoglycémiant entraînant un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus probable durant les premières semaines du traitement concomitant et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Renseignements destinés aux patients

Mises en garde sérieuses et précautions

On ne doit pas administrer Dom-LISINOPRIL pendant la grossesse. Les patientes doivent être avisées de cesser de prendre le médicament et de communiquer avec leur médecin dès que possible si elles découvraient qu'elles sont enceintes pendant qu'elles prennent Dom-LISINOPRIL.

OEdème de Quincke

L'oedème de Quincke, y compris l'oedème du larynx, peut survenir surtout après la première dose de lisinopril. On doit en aviser les patients et les aviser de signaler immédiatement tout signe ou symptôme pouvant laisser croire à un oedème de Quincke (enflure du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres, de la langue et difficulté à respirer) et de ne plus prendre le médicament tant qu'ils n'auront pas consulté leur médecin traitant.

Hypotension

On doit avertir les patients de signaler tout étourdissement, surtout au cours des premiers jours de traitement. En cas de syncope, il faut aviser les patients d'arrêter le traitement tant qu'ils n'auront pas consulté leur médecin traitant.

On doit prévenir tous les patients que la transpiration abondante et la déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle en raison de la réduction du volume liquidien. D'autres causes de réduction volumique, notamment vomissements et diarrhée, peuvent aussi entraîner une chute de la tension artérielle; il faut aviser les patients de consulter alors leur médecin.

Neutropénie

On doit aviser les patients de signaler promptement toute manifestation d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) qui peut être un signe de neutropénie.

Insuffisance hépatique

On doit aviser les patients de retourner voir leur médecin s'ils éprouvent tout symptôme qui semble lié à un trouble hépatique. Cela comprend les symptômes de type viral au cours des premières semaines ou premiers mois de traitement (tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruptions cutanées ou adénopathie qui sont des signes possibles de réactions d'hypersensibilité), ou des douleurs abdominales, nausées ou vomissements, perte d'appétit, ictère, démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicé qui survient au cours du traitement.

Hyperkaliémie

On doit aviser les patients de ne pas se servir de substituts de sel contenant du potassium sans consulter leur médecin.

Vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou vous allaitez?

Prendre Dom-LISINOPRIL pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus et même causer sa mort. Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Dom-LISINOPRIL, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Il est possible que Dom-LISINOPRIL passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Dom-LISINOPRIL.

À NOTER : Comme avec plusieurs autres médicaments, il est judicieux de donner certains conseils aux patients traités avec Dom-LISINOPRIL. Ces renseignements ont pour but de favoriser l'emploi sûr et efficace du médicament. Ce n'est pas un recueil complet de tous les effets voulus ou indésirables possibles.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Au cours d'études contrôlées sur 3269 patients dont 2633 cas d'hypertension et 636 cas d'insuffisance cardiaque congestive, à l'exclusion des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui participaient à l'étude ATLAS (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), les réactions cliniques indésirables les plus fréquentes ont été les suivantes : étourdissements (4,4 %), céphalées (5,6 %), asthénie/fatigue (2,7 %), diarrhée (1,8 %) et toux (3,0 %), toutes plus fréquentes qu'avec le placebo. Il a été nécessaire d'arrêter le traitement chez 5,9 % des patients.

Les données comparatives sur les réactions indésirables survenues chez les hypertendus et les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive traités avec du lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées, apparaissent au tableau suivant :

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés

Incidence des réactions indésirables chez les patients traités avec du lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées

		Hypertension n = 2633 patients (%)	Insuffisance cardiaque congestive n = 636 patients (%)
Cardiovasculaires	Hypotension	0,8	5,2
	Effets orthostatiques	0,9	1,3
	Douleur thoracique	1,1	7,4
	Angine de poitrine	0,3	3,8
	OEdème	0,6	2,5
	Palpitations	0,8	1,9
	Dysrythmies	0,5	0,6
	Diarrhée	1,8	6,1
Gastro-intestinales	Nausées	1,9	4,9
	Vomissements	1,1	2,4
	Dyspepsie	0,5	1,9
	Anorexie	0,4	1,4
	Constipation	0,2	0,8
	Flatulence	0,3	0,5
Système nerveux	Étourdissements	4,4	14,2
	Céphalées	5,6	4,6
	Paresthésie	0,5	2,8
	Dépression	0,7	1,1
	Somnolence	0,8	0,6
	Insomnie	0,3	2,4
	Vertiges	0,2	0,2
Respiratoires	Toux	3,0	6,4
	Dyspnée	0,4	7,4
	Orthopnée	0,1	0,9
Dermatologiques	Éruptions cutanées	1,0	5,0
	Prurit	0,5	1,4
Musculo-squelettiques	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Lombalgies	0,5	1,7
	Douleur aux jambes	0,1	1,3
Autres	Douleur aux épaules	0,2	0,8
	Asthénie/fatigue	2,7	7,1
	Vue brouillée	0,3	1,1
	Fièvre	0,3	1,1
	Bouffées de chaleur	0,3	0,3
	Goutte	0,2	1,7
	Baisse de la libido	0,2	0,2
Malaise	0,3	1,1	

OEdème de Quincke

On a rapporté des cas d'oedème de Quincke chez des patients traités avec le lisinopril (0,1 %). Dans de très rares cas, on a rapporté un oedème intestinal (voir MISES EN GARDE – OEdème de Quincke).

Hypotension

Chez les hypertendus, une hypotension est survenue dans 0,8 % des cas et une syncope dans 0,2 % des cas. L'hypotension ou la syncope a entraîné l'interruption du traitement chez 0,3 % des hypertendus (voir MISES EN GARDE – Hypotension).

Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, une hypotension est survenue dans 5,2 % des cas et une syncope dans 1,7 % des cas. L'hypotension et les étourdissements ont entraîné l'arrêt du traitement chez 1,7 % de ces patients.

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (jusqu'à 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (jusqu'à 5 mg), risque de prédisposer les patients à l'apparition de symptômes liés à l'hypotension, notamment les étourdissements (18,9 % vs 12,1 %), la syncope (7,0 % vs 5,1 %) et l'hypotension (10,8 % vs 6,7 %). Ces manifestations ont pu être traitées et ont rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement consécutif à l'administration de doses élevées et faibles se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0 % (étourdissements), à 0,8 % et à 0,6 % (hypotension) et à 0,3 % et à 0,3 % (syncope).

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

Dans le cadre d'une étude ouverte et contrôlée regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu (étude GISSI-3; voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu) et au cours duquel on a comparé le lisinopril seul à la nitroglycérine transdermique, à l'association lisinopril et nitroglycérine transdermique, et à un témoin (aucun traitement), les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées à l'hôpital ont été les suivantes :

Manifestation indésirable	Lisinopril + Nitroglycérine			
	Témoin n = 4729	Lisinopril n = 4713	nitroglycérine n = 4722	Nitroglycérine seule n = 4731
Hypertension persistante	3,6	8,8	9,3	3,9
Choc	2,5	2,8	2,2	1,9
Dysfonction rénale	1,1	2,4	2,4	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,6	0,6	0,9	0,8
Nouvel infarctus	2,2	2,2	2,2	1,9
Hémorragies	1,2	1,3	1,1	0,9
Angor faisant suite à l'infarctus	13,2	13,9	12,3	11,8
Fibrillation ventriculaire	3,1	2,5	2,4	2,2
Tachycardie ventriculaire persistante	2,5	2,1	1,8	2,3
Flutter ou fibrillation auriculaire	6,4	6,3	5,3	5,7
Bloc auriculo-ventriculaire complet	2,4	2,9	2,5	2,1
Asystole	1,2	1,2	1,3	1,2
Perforation du septum interventriculaire	0,3	0,4	0,2	0,2
Déchirure du muscle papillaire	0,3	0,4	0,5	0,4
Insuffisance cardiaque congestive tardive (> 4 jours)	4,5	4,5	4,2	4,2

Épreuves de laboratoire

Électrolytes sériques

Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie)

Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une légère hausse des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités avec le lisinopril seul. Les augmentations étaient plus fréquentes avec l'administration concomitante d'un diurétique et dans les cas de sténose artérielle rénale (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale). On a noté un accroissement réversible des taux d'azote uréique sanguin (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %) chez environ 12,0 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive prenant de 2,5 à 20 mg de lisinopril et soumis à un traitement diurétique concomitant. Souvent, ces problèmes se sont réglés dès la diminution de la dose du diurétique.

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (jusqu'à 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (jusqu'à 5 mg), risque de prédisposer les patients à une augmentation du taux sérique de créatinine (9,9 % vs 7,0 %). Cette manifestation a pu être traitée et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0,4 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

Hématologie

On a fréquemment observé une réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réduction moyenne d'environ 0,9 g % et 0,6 vol %, respectivement) chez des patients traités avec le lisinopril, mais rarement d'importance clinique en l'absence d'autres causes d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse, prenant la forme d'une anémie, d'une cytopénie ou d'une leucopénie, ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir MISES EN GARDE – Neutropénie/Agranulocytose).

Hépatiques

Des hausses des enzymes hépatiques et/ou des taux de bilirubine sérique sont survenues (voir PRÉCAUTIONS — Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Arrêts du traitement

Au total, 1,0 % des patients ont dû mettre fin au traitement en raison d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, surtout des hausses des taux d'azote uréique sanguin (0,8 %), de créatinine sérique (0,1 %) et de potassium sérique (0,1 %).

Expérience postcommercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par lisinopril aux fréquences suivantes : très fréquents (≥ 10 %), fréquents (≥ 1 %, < 10 %), peu fréquents ($\geq 0,1$ %, < 1 %), rares ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %), très rares ($< 0,01$ %) y compris les rapports isolés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Très rares : Aplasie médullaire, anémie thrombocytopénique, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE – Neutropénie/Agranulocytose).

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétions inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie)

Rares : Hyponatrémie

Très rares : Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS – Patients diabétiques)

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées

Peu fréquents : Altérations de l'humeur (y compris des symptômes dépressifs), paresthésie, vertige, perturbation du goût, perturbation du sommeil

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs

Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquents : Effets orthostatiques (y compris hypotension) (voir MISES EN GARDE –Hypotension), syncope (la fréquence se rapporte à la population de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la survenue chez les patients hypertendus est «peu fréquente»)

Peu fréquents : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux peut-être secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque [voir PRÉCAUTIONS – Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu]), palpitations, tachycardie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux

Peu fréquents : Rhinite

Très rares : Bronchospasme, sinusite

Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, vomissements

Peu fréquents : Nausée, douleur abdominale et indigestion

Rares : Sécheresse buccale

Très rares : Pancréatite, angio-oedème intestinal (voir MISES EN GARDE – Hypersensibilité/ OEdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES – OEdème de Quincke)

Troubles hépato-biliaires

Très rares : Hépatite - hépatocellulaire ou cholestatique -, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients prenant du lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et doivent faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents : Éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/oedème angioneurotique : oedème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir MISES EN GARDE – Hypersensibilité/OEdème de Quincke)

Rares : Urticaire, alopecie, psoriasis

Très rares : Diaphorèse, pemphigus, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané

On a signalé un complexe de symptômes pouvant comprendre : fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité, ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent aussi se produire.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal

Rares : Urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rares : Oligurie/anurie (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale)

Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu fréquents : Fatigue, asthénie

Résultats des analyses

Peu fréquents : Hausse de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale), hausse des enzymes hépatiques (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)

Rares : Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, hausse de la bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Parmi les symptômes du surdosage, citons l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant reçu une surdose doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à en accélérer l'élimination. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse d'une solution salée. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir PRÉCAUTIONS – Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre
antipoison de votre région immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme l'ingestion de nourriture n'affecte pas l'absorption de Dom-LISINOPRIL (lisinopril), les comprimés peuvent être pris avant, pendant ou après les repas. On recommande de prendre Dom-LISINOPRIL en une dose quotidienne unique, à la même heure, chaque jour.

La posologie doit être ajustée à chaque cas et adaptée en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle.

Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'atténuer vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. On peut évaluer cet

effet en mesurant la tension artérielle juste avant la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. Sinon, on doit envisager d'augmenter la dose. La dose quotidienne maximale employée au cours d'études cliniques contrôlées de longue durée a été de 80 mg par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec Dom-LISINOPRIL seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. On a démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide avait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se peut que l'on puisse diminuer la dose de Dom-LISINOPRIL.

Patients prenant un diurétique

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale de Dom-LISINOPRIL chez les patients hypertendus prenant déjà un diurétique. On doit interrompre le diurétique, si possible, deux à trois jours avant d'amorcer le traitement par Dom-LISINOPRIL pour réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE). On doit ajuster la posologie de Dom-LISINOPRIL en fonction de la réponse de la tension artérielle. Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec Dom-LISINOPRIL seul, on peut reprendre l'administration du diurétique telle que décrite ci-dessus.

Si on ne peut arrêter le diurétique, on devrait administrer une dose initiale de 5 mg de Dom-LISINOPRIL seul sous surveillance médicale pendant au moins deux heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée pendant au moins une heure additionnelle (voir MISES EN GARDE – Hypotension et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Une dose initiale plus faible s'impose en présence d'insuffisance rénale, chez les patients qui ne peuvent arrêter de prendre leur diurétique, les patients en déficit volumique et/ou sodique quelle qu'en soit la raison, et ceux qui souffrent d'hypertension rénovasculaire.

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie devrait être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, tel que décrit au tableau suivant :

Clairance de la créatinine		Dose initiale mg/jour
mL/s	mL/min	
0,50 – 1,17	31 – 70	5,0 - 10,0
0,17 – 0,50	10 – 30	2,5 - 5,0
< 0,17 (y compris les patients dialysés)	< 10 (y compris les patients dialysés)	2,5*

* Ajuster la posologie et/ou la fréquence d'administration, selon la réponse de la tension artérielle.

On peut augmenter la dose jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

On a signalé des réactions anaphylactoides chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (par exemple le polyacrylonitrile [PAN] et pendant

l'aphérese des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec le sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA (voir PRÉCAUTIONS – Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane).

Posologie chez les personnes âgées

En général, la réponse de la tension artérielle et les réactions indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et plus âgés qui prenaient des doses semblables de Dom-LISINOPRIL. Les études pharmacocinétiques indiquent toutefois que le taux sanguin maximum et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps sont doublés chez les patients plus âgés de sorte que l'on devrait porter une attention particulière aux ajustements posologiques.

Hypertension rénovasculaire

Certains patients atteints d'hypertension rénovasculaire, surtout accompagnée de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose de l'artère d'un rein unique, peuvent avoir une réaction exagérée à la dose initiale de Dom-LISINOPRIL. On recommande donc une dose initiale plus faible, soit de 2,5 à 5 mg, sous surveillance médicale stricte. Par la suite, on peut ajuster la posologie selon la réponse de la tension artérielle. Les doses doivent être ajustées soigneusement.

Insuffisance cardiaque congestive

Dom-LISINOPRIL doit être administré en association avec un diurétique et lorsque approprié, un dérivé digitalique. Le traitement doit être amorcé sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être vérifiées avant et durant le traitement avec Dom-LISINOPRIL, car on a signalé des cas d'hypotension grave, et plus rarement, d'insuffisance rénale subséquente (voir MISES EN GARDE – Hypotension et PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

En début de traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la possibilité d'une déplétion sodique ou volumique grave. Si possible, on doit diminuer la dose du diurétique avant d'amorcer le traitement.

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. On doit augmenter graduellement la dose de Dom-LISINOPRIL :

- par paliers de 10 mg, au maximum;
- à des intervalles d'au moins 2 semaines, jusqu'à un maximum de 35 mg par jour administrés en une dose quotidienne unique. On doit ajuster la dose en fonction de la tolérance du patient et de la réponse clinique.

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

Le traitement par Dom-LISINOPRIL peut être institué dès les premières 24 heures après l'apparition des symptômes chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

La première dose de Dom-LISINOPRIL est de 5 mg par voie orale dans les premières 24 heures, suivie de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures et, par la suite, de 10 mg une fois par jour.

Les patients présentant une tension artérielle systolique basse (entre 100 mm Hg et 120 mm Hg) au moment de l'instauration du traitement ou dans les 3 premiers jours après l'infarctus devraient recevoir une dose moins élevée (2,5 mg par voie orale). L'administration de Dom-LISINOPRIL ne doit pas être instaurée chez les patients qui présentent un risque de détérioration hémodynamique sérieuse (voir PRÉCAUTIONS – Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu). Après 3 jours, en présence d'hypotension (tension artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg), il est recommandé d'administrer une dose d'entretien quotidienne de 5 mg, avec des réductions provisoires de 2,5 mg si nécessaire. En cas d'hypotension prolongée (tension artérielle systolique inférieure ou égale à 90 mm Hg pendant au moins 1 heure), le traitement par Dom-LISINOPRIL doit être arrêté.

La fonction rénale doit être évaluée avant et durant le traitement par Dom-LISINOPRIL (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

L'administration doit normalement être poursuivie pendant six semaines. Au bout de six semaines, les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent continuer le traitement par Dom-LISINOPRIL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque congestive).

Dom-LISINOPRIL est compatible avec la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

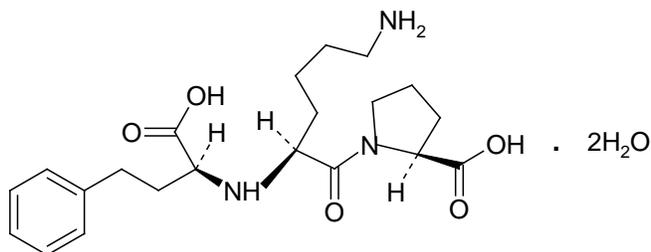
Substance médicamenteuse

Nom commercial : Dom-LISINOPRIL

Dénomination commune : lisinopril

Nom chimique : Dihydrate de (S)-1-[N²-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L-proline.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅•2 H₂O

Masse moléculaire : 441,53

Description : Le lisinopril est une poudre cristalline blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

Composition

Dom-LISINOPRIL est offert en comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg pour administration orale.

Les comprimés contiennent 5 mg, 10 mg et 20 mg de lisinopril (base anhydre) et les ingrédients non-médicinaux suivants: amidon pré-gélatinisé, dioxyde de titane, hydroxypropyl-méthylcellulose, mannitol, oxydes de fer, phosphate dicalcique anhydre, polyéthylène glycol, stéarate magnésium.

Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Les comprimés Dom-LISINOPRIL à 5 mg sont rose, ovales, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « LS » au-dessus de « 5 » sur un côté et sont rainurés sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de 100 ou de 500 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Dom-LISINOPRIL à 10 mg sont rose, ovales, biconvexes, pelliculés et portent l'inscription « LS » au-dessus de « 10 » sur un côté et rien de l'autre. Ils sont offerts en flacons de 100 ou de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés Dom-LISINOPRIL à 20 mg sont rose foncé, ovales, biconvexes, pelliculés, et portent l'inscription « LS » au-dessus de « 20 » sur un côté et rien de l'autre. Ils sont offerts en flacons de 100 ou de 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Études cliniques

Études comparatives de bioéquivalence

Une étude comparative de bioéquivalence sur une seule dose, croisée, à l'insu a été effectuée chez 27 volontaires mâles sains en conditions de jeûne, sur les comprimés de Dom-LISINOPRIL 20 mg, de Pharmascience inc, contre les comprimés ZESTRIL[®], d'AstraZeneca Canada inc. Les données de biodisponibilité mesurées sont résumées dans le tableau suivant :

TABLE SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Lisinopril (1 x 20 mg comprimé) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de Confiance (90 %)
ASC _(0-72h) ** (ng·h/mL)	1266,89 1314,48 (26,30)	1225,60 1295,18 (34,94)	103,65	90,36 – 118,90
ASC _I (ng·h/mL)	1293,00 1339,97 (25,88)	1257,71 1324,23 (33,91)	103,08	90,25 – 117,73
C _{max} (ng/mL)	89,82 93,95 (29,33)	86,93 92,95 (35,16)	103,62	89,19 – 120,38
T _{max} [§] (h)	7,50 (4,00 – 9,00)	7,50 (4,00 – 10,00)		
T _{1/2} [€] (h)	12,29 (32,82)	12,08 (41,29)		

* Comprimés Dom-LISINOPRIL 20 mg (Dominion Pharmcal)

[†] Comprimés ZESTRIL[®] (lisinopril) 20 mg (AstraZeneca, Canada Inc.. Achetés au Canada..

[§] Exprimé sous forme de la médiane (étendu) seulement

[€] Exprimé sous forme de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

** Le paramètre ASC_(0-72h) est indiqué dans la table au lieu du ASC_T, étant donné la longue demi-vie d'élimination du lisinopril.

PHARMACOLOGIE

Mode d'action

Étude	Espèce/ Souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité inhibitrice <i>in vitro</i> de l'ECA*	Plasma de porc		<i>in vitro</i>		CI ₅₀ = ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>in vitro</i>		CA ₅₀ = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rat mâle Sprague/Dawley	8	i.v.		DI ₅₀ = 2,3 (1,7-3,1) µg/kg
Durée de l'activité inhibitrice du lisinopril sur l'ECA chez le rat**	Rat mâle Sprague/Dawley	4	i.v.	3 et 10 µg/kg	Durée approx. 110 minutes
Activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez le rat conscient**	Rat Sprague/Dawley	3 – 5	<i>p.o.</i>	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 minutes
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le chien anesthésié**	Chien bâtard	6	i.v.	1-30 µg/kg	DI ₅₀ = 6,5 µg/kg
Activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez le chien conscient**	Chien bâtard	3	<i>p.o.</i>	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 heures

* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au ¹⁴C.

**Blocage de la réponse fonctionnelle (constrictrice) à la provocation avec l'A1.

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/ Souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité antihypertensive sur l'hypertension rénale chez le chien (dose unique)	Chien bâtard	3	<i>p.o.</i>	0,3 mg/kg avec et sans hydrochloro-thiazide	Après 2 heures : lisinopril seul : réduction de 5 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement. Lisinopril + HCTZ = réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement.
Activité antihypertensive chez le rat en carence sodique	Rat mâle Sprague/Dawley	5	<i>p.o.</i>	0,03-3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 3 mg/kg. Effet soutenu pendant 4 jours.
Activité antihypertensive sur deux reins chez le rat Grollman hypertendu (dose unique)	Rat mâle Sprague/Dawley	6 – 7	<i>p.o.</i>	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement, et effet antihypertensif d'une durée d'au moins 24 heures.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu avec et sans hydrochlorothiazide	Rat SH	3 – 6	<i>p.o.</i>	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg/jour pendant 3 jours	Augmentation de l'activité hypotensive pendant 3-5 jours. Deux heures après l'administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mm Hg. En association avec l'HCTZ, la tension artérielle moyenne a été réduite de 202 à 132 mm Hg.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu (dose unique)	Rat SH	3 – 9	<i>p.o.</i> et <i>i.v.</i>	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312-5 mg/kg <i>p.o.</i> Baisse prononcée à 20 mg/kg <i>p.o.</i> et 0,1 mg/kg <i>i.v.</i> avec réduction d'importance statistique à presque tous les intervalles de temps entre ½ heure et 18 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de DL₅₀

Voie	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (g/kg)
Orale	Souris	Mâle	> 20
	Souris	Femelle	> 20
	Rat	Mâle	> 20
	Rat	Femelle	> 20
	Chien	Mâle	> 6
	Chien	Femelle	> 6
Intraveineuse	Souris	Mâle	> 10
	Souris	Femelle	> 10
Intrapéritonéale	Rat	Mâle	> 10
	Rat	Femelle	> 10

Signes de toxicité : L'administration orale à des souris a entraîné une baisse d'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe toxicologique n'est apparu chez les rats après l'administration orale. Les chiens ayant reçu 6 g/kg ont présenté une diarrhée passagère et une hausse de l'azote uréique sérique. L'administration intraveineuse à des souris a provoqué bradypnée, ataxie, convulsions cloniques, exophtalmie et tremblements. L'administration intrapéritonéale à des rats a entraîné de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe toxicologique ni mortalité ne sont survenus chez les mâles.

Toxicologie subaiguë ou chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, baisses de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % de la masse cardiaque chez les rates.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois	25 F + 25 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution de la masse cardiaque (7 à 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 à 14 % chez les mâles. On a noté aussi : hausse de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie tubulaire rénale focale.
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25 F + 25 M	orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la néphrite interstitielle focale.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg, hausse d'incidence de basophilie tubulaire rénale, et nécrose focale de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une hausse d'incidence de la basophilie tubulaire a persisté chez des rats ayant reçu 300 ou 3000 mg/kg/jour.

^a Médicament arrêté à la semaine 11; rats sacrifiés à la semaine 27.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	1 mois	15 F + 15 M	orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'apport de sel a empêché une diminution du gain pondéral et une hausse de l'azote uréique sérique à 30 et 60 mg. Baisse de la masse cardiaque à 30 et 60 mg supprimée par apport de sel seulement chez les mâles à 30 mg. À 30 et 60 mg, changements rénaux causés par régime hyposodé (dégénérescence tubulaire rénale et basophilie tubulaire rénale) empêchés par l'apport de sel. Érosions gastriques légères ou changements nécrotiques observés chez 1 ou 2 des 30 rats ayant reçu 30 ou 60 mg. Changements non observés chez des rats ayant reçu un apport de sel à ces doses; toutefois, le lien entre l'amélioration et l'apport de sel est incertain en raison de la faible incidence de ce changement, que l'on peut aussi voir chez des animaux non traités.
Rat	5 jours et 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	Hausse de consommation de solution salée à 2 % pendant le traitement à 5 mg et aux jours 2 à 4 après le traitement à 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	orale	3, 10, 30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec intervalle de 1 mois	5 F + 5M	orale	3, 10, 30	À 10 mg, baisse de concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée d'azote uréique et de créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le tout relié à une urémie. À 30 mg, hausse d'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse de sodium (à 4 mEq/L) et du chlorure sériques (à 3 mEq/mL). À 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque moyenne (13 à 15 %).
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5 F + 5M	orale	3, 5, 15	À 15 mg, hausse de l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). À toutes les doses, baisse du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/mL) et augmentation du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/mL).

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	18 jours	3 F + 3 M	orale	60/90 avec et sans solution salée	L'apport de sel a empêché une hausse d'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 mg pendant 8 jours suivis de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4F + 4M	i.v.	60, 90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 mL/kg 1 heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/mL) et une baisse du chlorure sérique (en moyenne à 0,4 mEq/mL) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.
Chien	1 mois	2F+ 2M	orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus, hausse de l'azote uréique sanguin, baisse de la densité de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mortalité. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubes rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet relié au médicament à 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5 F + 5 M, 30 mg/kg/jour 3 F + 3 M 100 mg/kg/jour 8 F + 8 M Rétablissement témoin 2 F + 2 M 100 mg/kg/jour 5 F + 5 M	orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général. Un des 6 chiens ayant reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état général. À 10 mg ou plus, on a observé une hausse de l'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux 2 niveaux posologiques les plus élevés. Les changements sont réversibles, car seule une légère dilatation des tubules rénaux était présente chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de rétablissement.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Lapin	2 semaines	6 F	orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Basophilie tubulaire rénale et dilatation tubulaire rénale (considérées comme séquelles de la nécrose) après 6 et 13 doses chez des lapins n'ayant pas reçu d'apport de sel. Deux lapins ayant reçu une solution salée (6 doses) présentaient la même lésion rénale. Un lapin n'a bu que très peu de solution salée et présentait une hausse de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium. Hausse de ces paramètres observée chez des animaux n'ayant pas reçu d'apport de sel après 1, 6 et 13 doses.

Études tératologiques

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie	Durée du traitement	Résultats
Souris	25	100, 300, 1000, 1000 avec solution salée	orale	Jour 6 au jour 15 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. Hausse du taux de résorption chez tous les groupes sans apport de sel (pas d'augmentation de l'azote uréique sérique).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	orale	Jour 6 au jour 17 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. Effets observés chez la mère : légère baisse du gain pondéral maternel dans tous les groupes sans apport de sel; hausse de l'activité à champ ouvert (mesure de l'activité spontanée) à la semaine 5 chez les femelles F1 postpartum à 300 mg avec ou sans apport de sel, mais seulement à 300 mg avec apport de sel chez les femelles à la semaine 6. Lorsque le test à champ ouvert a été répété chez les mâles et les femelles recevant 300 mg avec et sans apport de sel à la semaine 11, aucun effet n'a été noté.
Lapine (Nouvelle-Zélande)	18	0,1; 0,3; 1,0 tous les groupes avec solution salée	orale	Jour 6 au jour 18 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. À toutes les doses, hausse de l'incidence d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpiens, phalanges des pattes de devant, os pelviens, astragale et/ou calcanéum) considérée comme un effet foetotoxique. À 1 mg, une lapine a présenté une forte incidence de résorptions.
Lapine (Nouvelle-Zélande)	18	0,031; 0,125; 0,5	orale	Jour 6 au jour 18 de la gestation	Aucune foetotoxicité ni embryotoxicité observée à des doses maternotoxiques. À 0,125 mg et 0,5 mg, on a observé une mortalité maternelle, une diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium. De plus, des doses de 0,5 mg ont entraîné des diminutions du sodium et du chlorure sériques et une distension diffuse des tubes contournés distaux ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale.

Études de fécondité, de gestation tardive et de lactation, avec évaluation postnatale

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Durée du traitement	Résultats
Rat	24 F + 24 M	orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Mâles, 78 jours avant l'accouplement et femelles, 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation.	Baisse du gain pondéral chez les mâles sans apport de sel à toutes les doses, et chez les femelles sans apport de sel pendant la gestation. Aucun effet sur la fécondité et aucun signe tératogène observé. Hausse du taux de mortalité des ratons F1 (3 à 8 % vs témoins 1 %) aux jours 1 à 7 postpartum dans les groupes à 100 et 300 mg (avec et sans solution salée). Baisse de la masse corporelle des ratons F1 (3 à 7 % de moins que témoins) au jour 0 postpartum chez tous les groupes sans apport de sel.
Rat	20 F	orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 postpartum.	Hausse du taux de mortalité des ratons (8 à 10 % vs témoins 0 %) aux jours 2 à 7 postpartum. Baisse de la masse corporelle des ratons (8 % de moins que témoins) au jour 21 postpartum chez les groupes à 100 et 300 mg sans apport de sel. Pas d'effet sur le groupe avec apport de sel. Aucun effet sur la croissance des ratons.

Études de génotoxicité

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u> Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	jusqu'à 2000 µg/plaque	Potentiel mutagène : négatif
	<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	jusqu'à 10 mg/plaque	
<u>Mutagenèse cellulaire</u> V-79 de mammifère <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Cellules pulmonaires du hamster chinois	jusqu'à 10 mm (4,42 mg/mL)	Potentiel mutagène : négatif
<u>Altération de l'ADN</u> Étude alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	jusqu'à 30 mm (13,25 mg/mL)	Induction de bris de l'ADN simple brin : négatif
<u>Évaluation chromosomique</u> Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire d'hamster chinois	jusqu'à 30 mm (13,25 mg/mL)	Induction d'aberration chromosomique: négatif
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	jusqu'à 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

Études du pouvoir cancérigène

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris Cri:CD-1 (ICR) BR	92 semaines	50 F + 50 M	orale	15, 45, 135	Pas de preuve d'effet cancérigène. Baisse du gain pondéral (7 à 15 %) des femelles à 135 mg. On a aussi observé une incidence et une gravité plus importantes de néphrite chronique chez les femelles et les mâles prenant 45 et 135 mg.
Rats Cri:CD (SD) BR	105 semaines	50 F + 50 M	orale	10, 30, 90	Pas de preuve d'effet cancérigène. Baisse du gain pondéral (5 à 14 %) des mâles traités pendant les 67 premières semaines de l'étude. Sacculations focales des vaisseaux rétiniens plus fréquentes chez les rats prenant 30 ou 90 mg que chez les témoins à la semaine 100 du traitement médicamenteux. Hausse de la fréquence d'hypertrophie tubulaire rénale chez les mâles traités observée à la fin de l'étude (1 mg est la dose considérée sans effet par rapport à cette manifestation chez les mâles, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour). Hausse de la fréquence de néphrite chronique chez les femelles traitées (10 mg est la dose considérée sans effet, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL.
Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man.
J Hypertens 1985;3:47-53.
2. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH, Feber F, Abrams WB, Gavras H, Brunner HR.
Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I.
Clin Pharmacol Ther 1981;29:665-670.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ.
Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system.
Br J Clin Pharmacol 1982;14:363-368.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Feber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL.
Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects.
Br J Clin Pharmacol 1981;11:461-467.
5. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR.
Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985;37:342-351.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, Lewis GRJ, Maranhao MFL, Myburgh DP, Schuster P, Sialer S, Simon H, Stephens JD, Watson RDS.
Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: A multicenter study. *J Card Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
7. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K.
Lisinopril: dose-peak effect relationship in essential hypertension.
Br J Clin. Pharmacol 1988;25:533-538.
8. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH.
Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521.
Progress in Pharmacol 1984;5:93-105.
9. Donohue JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD.

- Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment.
Am J Med 1988;85(Suppl 3B):31-34.
10. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirilin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A, Rouleau JL, Fisher MB, Pigeon J, Rush JE. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;13(6):1240-1246.
 11. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza ell'Infarto Miocardico.
GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115-1122.
 12. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P.
Lisinopril in elderly patients with hypertension. J Card Pharmacol 1987;9(Suppl 3) S69-S71.
 13. Massie BM, Cleland GFJ, Armstrong PW, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L, for the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial investigators.
Regional differences in the characteristics and treatment of patients participating in an international heart failure trial. Journal of Cardiac Failure 1998;4:3-8.
 14. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL.
Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. Br J Clin Pharmacol 1982;14:347-355.
 15. Myers mg, Carruthers SG, Leenen FHH, Haynes RB.
Recommendations from the Canadian Hypertension Society Consensus Conference on the pharmacologic treatment of hypertension. CMAJ 1989;140:1141-1146.
 16. Powers ER, Chiaramida A, DeMaria AN, Giles TD, Hackshaw B, Hart W, Haugland M, Johnston R, Katz R, Kirilin P, McCall M, Mohiuddin S, Rich S, Sullivan JM, Wolfson P and Co-investigators.
A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. J Card Pharmacol 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
 17. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD.
Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl

angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1984;53(1):116-119.

18. Monographie du produit: ZESTRIL (AstraZeneca Canada Inc.), Date de révision: 17 novembre, 2009; Numéro de contrôle: 130884