

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LOTENSIN^{MD}

(chlorhydrate de bénazépril)

Comprimés à 5 et à 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Date de révision :
Le 5 décembre 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 197116

LOTENSIN est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	20
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr LOTENSIN^{MD}

(chlorhydrate de bénazépril)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous Ingrédients non médicamenteux
orale	comprimés à 5 et 20 mg	Amidon de maïs, crospolyvidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, huile de ricin hydrogénée, lactose, oxyde de fer, polyéthylène glycol, substances cellulosiques, talc. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

LOTENSIN (HCl de bénazépril) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les diurétiques thiazidiques.

L'emploi de LOTENSIN exige que l'on tienne compte des risques possibles d'œdème angioneurotique (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

LOTENSIN s'emploie habituellement dans les cas où le traitement avec un diurétique ou un bêta-bloquant a été inefficace ou associé à des effets indésirables inacceptables.

On peut également essayer de prescrire LOTENSIN comme traitement initial dans les cas où les diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou en présence d'affections dans lesquelles les effets secondaires de ces agents sont particulièrement graves.

Comme on n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de LOTENSIN dans l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension artérielle réno-vasculaire, l'emploi du médicament dans ces affections n'est pas recommandé.

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de LOTENSIN en administration conjointe avec des antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques.

Gériatrie (> 65 ans) :

Même si l'expérience clinique n'a pas établi de différences entre la réponse chez les personnes âgées (>65 ans) et les sujets plus jeunes, on ne peut cependant pas complètement écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

Pédiatrie (18 < ans) :

Comme l'innocuité et l'efficacité de LOTENSIN n'ont pas été établies chez l'enfant, son emploi dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

LOTENSIN (HCl de bénazépril) est contre-indiqué:

- en cas d'hypersensibilité reconnue à ce médicament ou à l'un ou l'autre de ses composants. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT**
- chez les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique en présence ou en l'absence d'un traitement antérieur avec un inhibiteur de l'ECA.
- chez les femmes enceintes et qui allaitent (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent**).
- chez les patients qui présentent un trouble héréditaire rare d'intolérance au galactose, tel que la galactosémie, le déficit en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose et du galactose, car le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de LOTENSIN.

L'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) – y compris LOTENSIN - ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez des patients atteints de diabète (diabète de type 1 ou de type 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiqué (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA] et Fonction rénale et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Double blocage du système rénine-angiotensine [RAS] par les IECA, les ARA ou l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer du tort au fœtus en développement ou même entraîner sa mort. Par conséquent, le traitement par LOTENSIN doit être interrompu dès qu'une grossesse est confirmée.

Généralités

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)

Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), y compris LOTENSIN, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'emploi de LOTENSIN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'IECA, y compris LOTENSIN, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.

Hyperkaliémie et diurétiques épargneurs de potassium

Dans les études cliniques, on a observé des augmentations des taux de potassium sérique (>5,5 mEq/L) chez 1,1 % des hypertendus traités avec le bédazépril en monothérapie et chez 0,4 % des patients traités avec cet agent associé à l'hydrochlorothiazide. Il s'agissait dans la plupart des cas de valeurs isolées qui sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement que chez moins de 0,1 % des hypertendus.

Les facteurs de risque dans l'apparition d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré de même que l'administration concomitante d'agents destinés à traiter l'hypokaliémie (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cardiovasculaire

Hypotension

Des symptômes d'hypotension orthostatique ont été observés occasionnellement après l'administration de LOTENSIN, habituellement après la première ou la deuxième dose, ou lors d'une augmentation de la posologie. Ces symptômes sont plus susceptibles de se manifester en présence d'hypovolémie consécutive à un traitement aux diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à la diarrhée ou à des vomissements. Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle peut provoquer un infarctus

du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**). Étant donné le risque de chute tensionnelle qui existe chez ces patients, le traitement au LOTENSIN doit être entrepris sous surveillance médicale étroite. Ces patients devront être suivis de près durant les premières semaines du traitement, de même qu'à chaque augmentation de la dose. S'il existe une insuffisance cardiaque grave, compliquée ou non d'insuffisance rénale, le traitement avec un inhibiteur de l'ECA peut occasionner une hypotension excessive. Ce type de traitement a été aussi associé à l'oligurie ou à une urémie évolutive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

Si une hypotension se manifeste, le patient devra être placé en décubitus et, au besoin, sous perfusion intraveineuse de solution physiologique saline. Une réaction d'hypotension passagère n'est pas une contre-indication au traitement qui peut habituellement être poursuivi sans difficulté une fois que la tension est normalisée par l'expansion volémique. On devra cependant envisager de donner des doses moins élevées de LOTENSIN ou du traitement diurétique concomitant ou les deux.

Sténose valvulaire

Théoriquement, il y a lieu de craindre que les patients porteurs de sténose aortique puissent présenter un risque particulier de diminution de l'irrigation coronarienne lors du traitement avec les vasodilatateurs, étant donné que, chez ces patients, la réduction de la post-charge est moins prononcée.

Oreille/nez/gorge

Toux

On a signalé une toux sèche, persistante, qui ne disparaît en général qu'après l'abandon du traitement avec LOTENSIN ou la diminution de la posologie. Cette réaction devra être considérée lors du diagnostic différentiel de la toux.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Dysfonction hépatique

Des hépatites (hépatocellulaires ou cholestatique), de même que des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, se sont produites lors du traitement avec les inhibiteurs de l'ECA chez des patients qui présentaient déjà ou non des anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, l'abandon du traitement fut suivi d'un retour aux valeurs hépatiques initiales.

On a signalé des élévations des taux d'enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique lors du traitement avec LOTENSIN (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**). Pour cette raison, si des symptômes de nature inexplicée se manifestaient en cours de traitement, plus particulièrement au cours des premières semaines ou des premiers mois, on recommande de soumettre le patient à des

tests complets de la fonction hépatique et à tout autre examen jugé nécessaire. L'arrêt du traitement avec LOTENSIN devra aussi être envisagé, le cas échéant.

LOTENSIN n'a pas fait l'objet d'études pertinentes chez les patients atteints de cirrhose ou de dysfonction hépatique. Son utilisation en présence d'anomalies hépatiques préexistantes exige des précautions particulières. Chez ces patients, on devra vérifier les valeurs de base de la fonction hépatique avant d'administrer le médicament et surveiller de près la réponse, ainsi que les effets métaboliques du médicament.

Immunitaire

Œdème angioneurotique

On a signalé des cas d'œdème angioneurotique chez les patients traités avec les inhibiteurs de l'ECA, y compris LOTENSIN (HCl de bénazépril). L'œdème angioneurotique peut être fatal s'il y a atteinte du larynx. En cas de stridor laryngé ou d'œdème angioneurotique de la face, de la langue ou de la glotte, on doit cesser immédiatement le traitement au LOTENSIN, traiter le patient conformément aux normes établies et exercer une surveillance étroite jusqu'à disparition de l'œdème. Dans les cas où l'œdème est circonscrit à la face et aux lèvres, il disparaît en général sans traitement, bien que les antihistaminiques peuvent être utiles pour soulager les symptômes. Toutefois, si l'œdème envahit la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de provoquer une obstruction des voies respiratoires, on devra entreprendre sans tarder le traitement approprié (comprenant, mais ne se limitant pas à l'injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1:1000) (**voir EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a signalé une plus grande incidence d'œdème angioneurotique chez les patients de race noire d'ascendance africaine que chez les patients des autres races.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème angioneurotique non reliés à un traitement avec les inhibiteurs de l'ECA, les risques de manifestations angio-œdémateuses peuvent être plus élevés lors du traitement avec ces agents (**voir CONTRE-INDICATIONS**).

Les patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex, temsirolimus, sirolimus, évérolimus) en concomitance peuvent être exposés à un risque accru d'œdème angioneurotique (**voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réactions anaphylactoïdes et réactions apparentées

Les inhibiteurs de l'ECA (y compris LOTENSIN) peuvent causer des effets indésirables, dont certains peuvent être graves. Ces effets sont probablement dus au fait que ces agents modifient le métabolisme des eicosanoïdes et des polypeptides, notamment celui de la bradykinine endogène.

Réactions anaphylactoïdes sous dialyse avec membranes de haute perméabilité

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés à l'aide de membranes de haute perméabilité (par ex. de polyacrylonitrile [PAN]) et recevant un traitement simultané avec un inhibiteur de l'ECA. L'apparition de symptômes tels que: nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème angioneurotique, dyspnée et hypotension grave nécessitera l'arrêt immédiat de la dialyse. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, on devra envisager l'emploi d'une membrane de dialyse de type différent ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues mettant en danger la vie du patient durant un traitement de désensibilisation aux piqûres d'hyménoptères (abeilles, guêpes) chez des patients recevant simultanément un traitement par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, on a pu éviter la répétition de ces réactions en suspendant temporairement l'administration des inhibiteurs de l'ECA durant au moins 24 heures, bien qu'elles se soient reproduites lors de séances de désensibilisation subséquentes où le traitement avait par inadvertance été maintenu.

Réactions nitritoïdes

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (p. ex., aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont LOTENSIN (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale/anesthésie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent intensifier les effets hypotenseurs des anesthésiques et des analgésiques. Durant une intervention chirurgicale ou une anesthésie obtenue par des agents susceptibles de provoquer une hypotension, le bénazépril inhibe la formation d'angiotensine II qui résulterait autrement de la libération compensatrice de rénine. L'hypotension résultant de ce mécanisme peut être corrigée par une expansion volumique.

Rénal

Insuffisance rénale

L'emploi d'IECA – y compris LOTENSIN – ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS**

MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les ARA, les IECA ou les médicaments contenant de l'aliskirène).

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a occasionné des modifications de la fonction rénale chez des personnes vulnérables à cet égard. En effet, chez les patients dont la fonction rénale peut être tributaire de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone p.ex. les personnes présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose de l'artère irriguant un rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents inhibant ce système a été associé à de l'oligurie, à de l'urémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'utilisation concomitante de diurétiques peut accroître ce risque.

L'emploi de LOTENSIN (bénazépril) exige une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent être cause de morbidité et de mortalité fœtale et néonatale s'ils sont administrés durant la grossesse. Par conséquent, le traitement par LOTENSIN doit être interrompu dès qu'une grossesse est confirmée.

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associé à des lésions fœtales et néonatales, y compris l'hypotension, l'hypoplasie crânienne du nouveau-né, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible, et la mort. On a également rapporté des cas d'oligohydramnios, probablement imputable à l'altération de la fonction rénale du fœtus, associé à des contractures des membres du fœtus, à une difformité craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique.

Des cas de prématurité, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, de même que des malformations neurologiques ont été signalés suivant l'exposition au médicament durant le premier trimestre de grossesse.

On doit surveiller de près les nourrissons ayant été exposés aux inhibiteurs de l'ECA in utero afin de détecter chez eux une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faudra veiller à soutenir la tension artérielle et l'irrigation rénale. Il pourrait être nécessaire d'avoir recours à la transfusion d'échange ou à la dialyse pour faire rétrocéder l'hypotension ou compenser la fonction rénale défaillante. On ne possède toutefois que peu d'expérience de ces techniques qui n'ont pas, par ailleurs, produit de bienfaits cliniques manifestes.

On ne sait pas si LOTENSIN peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Femmes qui allaitent :

Comme on a décelé des concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait maternel humain, l'emploi de ce type de médicaments n'est pas recommandé durant l'allaitement.

Pédiatrie (18 < ans) :

Comme l'innocuité et l'efficacité de LOTENSIN n'ont pas été établies chez l'enfant, son emploi dans ce groupe d'âge n'est pas recommandé.

Gériatrie (> 65 ans) :

Même si l'expérience clinique n'a pas établi de différences entre la réponse chez les personnes âgées (>65 ans) et les sujets plus jeunes, on ne peut cependant pas complètement écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité au médicament chez certaines personnes âgées.

Surveillance et essais de laboratoire

Neutropénie/Agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont causé de l'agranulocytose et une aplasie médullaire. L'expérience acquise avec LOTENSIN jusqu'à présent indique que ces accidents sont rares et on n'a pas établi de relation de cause à effet avec l'administration du médicament. La surveillance périodique de la numération leucocytaire devra toutefois être envisagée, en particulier en présence de maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou de néphropathie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

On a évalué l'innocuité de LOTENSIN (HCl de bénazépril) chez plus de 6,000 hypertendus. Plus de 400 personnes âgées ont participé à des essais contrôlés. L'innocuité à long terme du médicament a été évaluée chez plus de 700 patients traités pendant un an ou plus. Il n'y a pas eu d'augmentation de la fréquence des effets indésirables chez les patients âgés pour une même dose. La fréquence globale des effets indésirables n'a été reliée ni à la durée du traitement ni à la dose journalière totale.

Les effets indésirables les plus graves observés dans les essais cliniques comprenaient: l'œdème angioneurotique (syndrome clinique complet, 1 cas; œdème des lèvres ou de la face sans autres manifestations angio-œdémateuses, 0,5 %), hypotension (0,3 %), hypotension orthostatique (0,4 %) et syncope (0,1 %). L'hypotension ou les étourdissements à la station debout ont été une cause de l'arrêt du traitement chez < 0,2 % des patients recevant du bénazépril en monothérapie. On a aussi observé des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux pouvant être consécutifs à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

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

Les réactions indésirables les plus fréquentes dans les essais cliniques menés avec LOTENSIN en monothérapie et contrôlés par un placebo (N=964) ont été : céphalées (6,2 %), étourdissements (3,6 %), fatigue (2,4 %), somnolence (1,6 %), étourdissements à la station debout (1,5 %), nausées (1,3 %) et toux (1,2 %). L'abandon du traitement par suite de réactions défavorables a été nécessaire chez 4 % des patients traités avec LOTENSIN.

Les réactions indésirables qui se sont manifestées lors des études cliniques contrôlées chez 1 % ou plus des 2004 patients hypertendus recevant du LOTENSIN en monothérapie sont énumérées dans le tableau ci-après:

Tableau 1 - Effets indésirables rapportés selon les systèmes du corps

	LOTENSIN n = 2004 (%)
Système nerveux	
Céphalées	10,2 %
Étourdissements	4,2 %
Somnolence	1,1 %
Vertige	1,1 %
Respiratoire	
Symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures	5,4 %
Toux plus fréquente	3,4 %
Symptômes grippaux	1,2 %
Gastro-intestinal	
Nausées	2,5 %
Douleurs abdominales	2,4 %
Diarrhée	2,0 %
Dyspepsie	1,2 %
Système musculo-squelettique	
Douleurs musculo-squelettiques	2,6 %

Autres	
Fatigue	3,6 %
Rhinite	2,4 %
Pharyngite	1,7 %
Douleurs lombaires	1,7 %
Douleurs thoraciques	1,2 %

Les réactions cliniques indésirables qui se sont produites dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées, ainsi que durant la période de pharmacovigilance, chez moins de 1 % des patients traités avec LOTENSIN sont énumérées ci-après :

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (<1%)

Réactions générales :	asthénie
Cardiovasculaire:	hypotension excessive, angine de poitrine, palpitations, infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, arythmie
Digestif :	constipation, gastrite, vomissements, flatulence, méléna, douleurs abdominales, pancréatite
Système musculo-squelettique :	arthrite, arthralgies, myalgies
Système nerveux :	anxiété, dépression, hypertonie, insomnie, nervosité, paresthésies, manque de coordination, baisse de la libido
Respiratoire:	dyspnée, asthme, bronchite
Réactions dermatologiques :	hypersensibilité apparente (se manifestant sous forme de dermatite, prurit ou rash), photosensibilité, pemphigus, bouffées de chaleur et syndrome de Stevens-Johnson
Sens particuliers :	acouphènes et troubles gustatifs
Appareil génito-urinaire :	dysfonction rénale, impuissance, pollakiurie
Réactions hématologiques :	leucopénie, éosinophilie, anémie hémolytique et thrombocytopénie

Réactions allergiques et immunitaires : œdème angioneurotique, œdème du visage, œdème des lèvres

Foie : hépatite (surtout cholestatique), jaunisse cholestatique

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Hyperkaliémie : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Créatinine et azote uréique : On a observé des augmentations de la créatinine sérique (> 150 % des valeurs de base) chez 2 % des patients recevant du LOTENSIN en monothérapie. Moins de 0,1 % de ces patients ont présenté une élévation simultanée des taux d'azote uréique. Ces deux valeurs sont plus susceptibles de montrer une augmentation chez les patients recevant un traitement conjoint aux diurétiques qu'avec la monothérapie au LOTENSIN; elles ont néanmoins fréquemment régressé lors de la poursuite du traitement.

Neutropénie : La numération des neutrophiles s'est abaissée à moins de 1500/mm³ chez 2 % des patients recevant du bédazépril en monothérapie. Aucun patient n'a toutefois été retiré d'une étude à cause d'un faible taux des neutrophiles ou des leucocytes. Dans aucun cas, on n'a observé de baisse persistante des neutrophiles à <1000/mm³ et aucun patient n'a développé d'infection grave reliée au taux réduit des neutrophiles ou des leucocytes. Aucun des patients traités avec le bédazépril n'a développé d'agranulocytose (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Hémoglobine : Une baisse du taux d'hémoglobine (une valeur faible et une baisse de 5g/dL) s'est produite chez un seul des 2014 patients recevant du LOTENSIN en monothérapie et chez 1 des 1357 patients recevant un diurétique en plus du LOTENSIN.

Fonction hépatique : Des élévations des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique ont été observées (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Autres : Des élévations des taux d'acide urique et de la glycémie ont été signalées, de même que des manifestations sporadiques d'hyponatrémie et de protéinurie.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants, dont la fréquence est inconnue, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance exercée après la commercialisation du bédazépril : œdème angioneurotique de l'intestin grêle, réactions anaphylactoïdes, hyperkaliémie, agranulocytose, neutropénie,

troubles de la vue (par ex., vision brouillée, métamorphopsie, scotome et perte passagère de la vision) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).

Le bénazépril est hydrolysé en un métabolite actif, le bénazéprilate, lequel inhibe l'ECA et bloque ainsi la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Les médicaments administrés en concomitance peuvent modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du métabolite actif. Les interactions médicament-médicament établies ou possibles sont décrites ci-dessous :

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou possibles pour bénazépril

Médicament	Réf	Effet	Commentaire clinique
Tous les diurétiques	É	Les patients recevant simultanément un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, et plus particulièrement ceux chez qui l'administration du diurétique est de date récente, peuvent parfois manifester une chute tensionnelle excessive après le début du traitement.	On peut toutefois réduire l'effet hypotenseur éventuel au minimum après la première dose de LOTENSIN, soit en cessant l'administration du diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant le début du traitement avec LOTENSIN. S'il n'est pas possible d'arrêter le diurétique, on devra réduire la dose d'attaque de LOTENSIN et surveiller étroitement le patient durant plusieurs heures après l'administration de la première dose et jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents provoquant une libération de rénine	EC	L'effet antihypertenseur de LOTENSIN est potentialisé par les agents antihypertenseurs qui provoquent une libération de rénine (par ex. les diurétiques).	Une surveillance étroite de la tension artérielle et un ajustement de la dose peuvent s'avérer nécessaires si l'administration concomitante de LOTENSIN et d'un agent provoquant une libération de rénine ne peut être évitée.
Agents qui augmentent le potassium sérique	EC, É	Comme LOTENSIN abaisse la production d'aldostérone, une augmentation des taux sériques de potassium peut s'ensuivre. L'emploi concomitant de diurétiques épargneurs de potassium (spironolactone, triamterène, amiloride, etc.), de suppléments de potassium ou d'autres médicaments (cyclosporine, héparine) n'est pas recommandé chez les patients traités à l'aide d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le bédazépril) et on ne doit y avoir recours qu'en cas d'hypokaliémie avérée. Même lorsque l'emploi de ces agents est justifié, on devra user de prudence, étant donné qu'une augmentation significative de ces taux est possible. Les substituts de sel contenant du potassium doivent être également utilisés avec précaution.	Procéder à de fréquentes vérifications des taux sériques de potassium.
Agents qui influencent l'activité sympathique	EC	Les agents qui influencent l'activité sympathique (tels que les bloqueurs ganglioniques ou les agents de blocage neuroadrénergique) peuvent être utilisés, mais avec précautions. Les agents de blocage β -adrénergiques potentialisent dans une certaine mesure l'effet antihypertenseur de LOTENSIN.	Une surveillance étroite de la tension artérielle et un ajustement de la dose peuvent s'avérer nécessaires si l'administration concomitante de LOTENSIN et d'un agent influençant l'activité sympathique ne peut être évitée.

<p>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par les IECA, les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène</p>	<p>EC</p>	<p>Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), y compris LOTENSIN, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²).</p>	<p>L'emploi de LOTENSIN en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez ces patients. L'administration concomitante d'IECA, y compris LOTENSIN, avec d'autres agents qui bloquent le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est pas recommandée, étant donné que le risque de résultats défavorables ne peut être exclu chez ces patients.</p>
--	-----------	--	---

<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</p>	<p>EC, É</p>	<p>Il a été démontré que l'effet hypotenseur des inhibiteurs de l'ECA pourrait être amoindri lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante avec de l'indométacine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Un essai clinique contrôlé a toutefois permis de constater que l'indométacine ne nuisait pas aux effets antihypertensifs de LOTENSIN et qu'aucune variation majeure des paramètres pharmacocinétiques ne se produisait lorsque des doses uniques de LOTENSIN étaient administrées en même temps que de l'acide acétylsalicylique.</p> <p>L'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le bédazépril) peut accroître le risque d'altération de la fonction rénale et d'hyperkaliémie.</p>	<p>Il est recommandé de surveiller la fonction rénale et la kaliémie.</p>
<p>Anticoagulants oraux</p>	<p>EC</p>	<p>Les études sur les interactions médicamenteuses menées avec LOTENSIN en doses multiples, la warfarine et la nicoumalone, n'ont pas révélé d'effets cliniques importants sur les concentrations sériques, le taux de fixation aux protéines ou l'effet anticoagulant (mesuré par le temps de prothrombine) de ces deux derniers agents. La biodisponibilité du bédazéprilate durant la coadministration du bédazépril avec la warfarine ou la nicoumalone n'a pas été évaluée.</p>	

Lithium	É	Une augmentation des taux de lithium, ainsi que des symptômes de toxicité associés au lithium, ont été signalés chez des patients traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA (y compris LOTENSIN).	L'administration conjointe de ces agents exige de la prudence en même temps que la vérification fréquente des concentrations sériques de lithium est recommandée. Si l'on emploie également un diurétique, les risques de toxicité attribuables au lithium peuvent être accrus.
Agents pouvant provoquer un œdème angioneurotique	EC, É	Il est possible que le risque d'œdème angioneurotique soit plus élevé chez les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA et des agents tels que les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 ou les inhibiteurs de mTOR (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus) de manière concomitante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème angioneurotique).	Une surveillance étroite peut s'avérer nécessaire si l'administration concomitante de LOTENSIN et de l'un de ces agents ne peut être évitée.
Autres agents dotés de propriétés antihypertensives	EC	LOTENSIN peut amplifier l'effet hypotensif d'autres antihypertenseurs.	La posologie de ces médicaments doit être ajustée en conséquence.
Hydrochlorothiazide, chlorthalidone et furosémide	EC	La biodisponibilité de LOTENSIN n'a pas été modifiée lors de son administration en doses uniques avec l'hydrochlorothiazide, la chlorthalidone ou le furosémide.	
Digoxine	EC	Une étude sur l'interaction du LOTENSIN administré en doses uniques avec des doses multiples de digoxine n'a pas révélé d'importantes modifications ¹ des paramètres pharmacocinétiques.	

Amlodipine/ nifédipine	EC	On a administré LOTENSIN en association avec les bloqueurs des canaux calciques amlodipine et nifédipine sans observer d'interactions défavorables importantes sur le plan clinique.	
Insuline/ Antidiabétiques oraux	É	Les inhibiteurs de l'ECA (y compris LOTENSIN) peuvent réduire l'insulinorésistance, ce qui peut donner lieu, dans des cas isolés, à des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent des antidiabétiques en concomitance.	On recommande une surveillance étroite de la glycémie chez ces patients. En présence d'une hypoglycémie persistante et/ou grave, on devra envisager d'ajuster la dose ou d'interrompre la prise de LOTENSIN.
Érythropoïétine	T	Il se peut que les patients réagissent moins bien à l'érythropoïétine lorsque ce médicament est utilisé de manière concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA (dont le bénazépril).	
Or	T	De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance.	Une surveillance étroite de la tension artérielle peut s'avérer nécessaire si l'administration concomitante de LOTENSIN et d'or ne peut être évitée.
Probénécide	EC	Un prétraitement reposant sur l'utilisation de probénécide peut amplifier les propriétés pharmacodynamiques des inhibiteurs de l'ECA.	Un ajustement de la posologie pourrait donc se révéler nécessaire.

Divers	EC	Dans des études d'interactions pharmacocinétiques distinctes où LOTENSIN a été administré en doses uniques ou multiples, la biodisponibilité du médicament n'a pas été modifiée par l'administration simultanée de propranolol, de naproxen, d'aténolol, de nifédipine, d'amlodipine ou de cimétidine.	
---------------	----	--	--

Légende: É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

¹ La C_{max} moyenne du bémazéprilate s'est établie à 519 ± 89 et à 484 ± 119 pmol/g et l'ASC moyenne, à 2990 ± 446 et à 2876 ± 442 pmol*h/g suivant l'administration du bémazépril seul et en association avec la digoxine, respectivement. De même, la C_{max} moyenne de la digoxine a été de 1,43 ± 0,44 et de 1,54 ± 0,62 pmol/g et l'ASC moyenne, de 15,15 ± 5,40 et de 14,69 ± 5,63 pmol*h/g après l'administration de la digoxine seule ou en association avec le bémazépril, respectivement. On n'a noté aucune variation significative de la C_{max} et de l'ASC du bémazéprilate et de la digoxine lorsque ces agents étaient administrés ensemble.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de LOTENSIN (HCl de bémazépril) doit être individualisée. Avant de commencer le traitement, on devra tenir compte du traitement antihypertensif antérieur suivi par le patient, du degré d'élévation tensionnelle et des restrictions de sel. On pourra avoir à adapter la posologie des autres antihypertenseurs utilisés conjointement avec LOTENSIN.

Posologie recommandée et modification posologique

Monothérapie : La dose initiale recommandée de LOTENSIN est de 10 mg une fois par jour. La posologie devra être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, normalement à intervalles d'au moins deux semaines.

La dose d'entretien habituelle est de 20 mg par jour. La posologie maximale est de 40 mg par jour.

Chez certains patients traités à raison d'une monoprise quotidienne, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle thérapeutique. On pourra évaluer cette diminution d'effet en mesurant la tension artérielle juste avant la dose suivante afin de vérifier si une baisse tensionnelle satisfaisante s'est maintenue sur 24 heures. Dans le cas contraire, on devra alors envisager l'administration biquotidienne à la même dose ou augmenter la dose.

Si LOTENSIN seul ne pouvait assurer une maîtrise tensionnelle efficace, on pourra ajouter un diurétique au traitement. Par suite de l'ajout d'un diurétique, il se peut qu'on puisse réduire la dose de LOTENSIN.

Traitement concomitant avec un diurétique : L'administration de la dose initiale de LOTENSIN peut être parfois suivie d'une hypotension orthostatique. Cet effet est plus susceptible de se manifester chez les patients déjà sous diurétiques. Il faudra donc envisager l'utilisation d'un schéma posologique prudent ou une réduction de la dose lorsqu'un traitement par LOTENSIN doit être amorcé chez des patients qui reçoivent déjà des diurétiques, surtout, mais pas seulement, chez ceux qui présentent une déplétion hydrique et/ou une déplétion sodée grave. On pourra faire appel à des mesures temporaires comme la réduction de la dose ou une interruption de l'administration du diurétique (pendant 2 ou 3 jours) ou à une diminution de la dose initiale de LOTENSIN afin d'éviter toute hypotension excessive. Si toutefois on ne peut suspendre l'administration du diurétique, on commencera à donner une dose de 5 mg de LOTENSIN en exerçant une surveillance stricte du patient pendant plusieurs heures jusqu'à stabilisation de la tension artérielle. La posologie sera ensuite augmentée (comme décrit ci-dessus) afin d'obtenir une réponse optimale. Il faut corriger la déplétion hydrique et/ou la déplétion sodée avant d'entreprendre un traitement par LOTENSIN.

Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale : On recommande de prescrire LOTENSIN à la dose habituelle lorsque la clairance de la créatinine est de > 30 mL/min [0,5 mL/s]). En présence d'atteinte rénale grave (clairance de la créatinine à < 30 mL/min [0,5 mL/s]), la dose initiale est de 5 mg par jour. La posologie doit être individualisée et on peut l'augmenter jusqu'à 10 mg par jour. Pour obtenir un effet antihypertensif plus important, l'ajout d'un diurétique ou d'un autre antihypertenseur, ou l'augmentation de la dose de LOTENSIN devra être envisagé.

SURDOSAGE

Même si on a rapporté quelques cas seulement de surdosage de LOTENSIN, le principal signe de surdosage devrait être, en principe, une hypotension grave pouvant s'accompagner d'un déséquilibre électrolytique et d'une insuffisance rénale.

Si l'ingestion de la dose excessive remonte à peu de temps, l'administration de charbon activé doit être envisagée. Il convient d'examiner la possibilité de procéder à une décontamination gastrique (par ex., provocation du vomissement, lavage d'estomac) dans certains cas si on intervient peu de temps après l'ingestion de la dose excessive.

La surveillance étroite de la tension artérielle des patients et de l'apparition de tout symptôme clinique s'impose. Il faut administrer des soins de soutien afin d'assurer une bonne hydratation des patients et de maintenir leur tension artérielle générale.

Dans les cas d'hypotension grave, il est recommandé d'administrer une solution physiologique saline par perfusion intraveineuse; on pourra envisager d'avoir recours à des vasopresseurs (par ex., catécholamines administrées par voie i.v.) si le tableau clinique le justifie.

Bien que le métabolite actif, le bénazéprilate, ne soit que légèrement dialysable, la dialyse rénale peut s'avérer utile en présence de surdosage chez des patients dont la fonction rénale est gravement détériorée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

LOTENSIN (HCl de bénazépril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Après sa bioactivation hydrolytique durant laquelle il est transformé en bénazéprilate, le bénazépril inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), une peptidyldipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal, ce qui entraîne une résorption du sodium et une sécrétion de potassium dans les tubules rénaux distaux.

L'inhibition de l'ECA provoque une réduction du taux plasmatique de l'angiotensine II, ce qui entraîne une réduction de la vasoconstriction ainsi qu'une légère baisse de la sécrétion d'aldostérone et des concentrations plasmatiques de cette hormone. Même légère, cette réduction des taux plasmatiques d'aldostérone peut se traduire par une légère augmentation des taux de potassium sérique, ce qui a été observé chez certains hypertendus traités avec LOTENSIN en monothérapie. Aucune modification des taux sériques moyens de potassium n'a été essentiellement observée chez les patients traités avec LOTENSIN et un diurétique thiazidique (voir PRÉCAUTIONS).

La suppression de l'inhibition de la sécrétion de rénine par l'angiotensine II entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (attribuable à l'absence d'une rétro-inhibition de la sécrétion de rénine).

L'ECA est identique à la kininase II. Il en résulte que le bénazépril peut bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. On ignore toutefois si l'augmentation des taux de bradykinine contribue à l'effet thérapeutique de LOTENSIN.

Même si le mécanisme par lequel le bénazépril abaisse la tension artérielle semble résider essentiellement dans la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, LOTENSIN n'en exerce pas moins un effet antihypertenseur chez les patients atteints d'hypertension à rénine basse. LOTENSIN a eu en particulier un effet antihypertenseur chez toutes les races étudiées, bien que son efficacité ait été légèrement moindre chez les hypertendus de race noire que chez ceux d'autres races.

Pharmacodynamique

L'administration de LOTENSIN aux patients atteints d'hypertension légère ou modérée a abaissé la tension artérielle en décubitus et debout, généralement avec peu ou pas de modification de la tension orthostatique. L'hypotension orthostatique est peu fréquente, bien qu'elle puisse se manifester en présence d'hyponatrémie et/ou d'hypovolémie (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'activité antihypertensive du médicament commence à s'exercer environ une heure après l'administration d'une seule dose orale; chez la plupart des patients, la baisse tensionnelle maximale est obtenue en 2 à 4 heures. Aux doses recommandées administrées à raison d'une monoprise quotidienne, l'effet antihypertenseur a persisté pendant au moins 24 heures. Dans les essais chez des patients porteurs d'hypertension essentielle légère ou modérée où l'on a étudié la réponse à la dose administrée une fois par jour, la dose minimale efficace de LOTENSIN a été de 10 mg. Dans les études où l'on a comparé les effets d'une même dose quotidienne de LOTENSIN administrée soit une seule fois le matin ou deux fois par jour, les baisses tensionnelles obtenues au moment des creux dans les taux sanguins du matin furent plus importantes avec la posologie fractionnée.

Lors du traitement chronique par LOTENSIN, on obtient en général une baisse tensionnelle maximale au bout d'une à deux semaines, quelle que soit la posologie prescrite. L'arrêt brusque du traitement n'a pas été suivi de remontée rapide de la tension artérielle.

L'effet antihypertenseur de LOTENSIN administré conjointement avec des diurétiques thiazidiques est presque additif.

L'efficacité et l'innocuité du médicament semblent être les mêmes chez les patients âgés (>65 ans) que chez les adultes plus jeunes traités aux mêmes doses quotidiennes.

Pharmacocinétique

Absorption: Après l'administration de LOTENSIN par voie orale, les pics de concentration plasmatique de bénazépril sont atteints en 0,5 à 1,0 heure. L'absorption de la dose ingérée est d'au moins 37 %, telle que déterminée par la quantité du médicament retrouvée dans l'urine, sous sa forme intacte et métabolisée. Après son absorption, le bénazépril est rapidement hydrolysé en bénazéprilate, son métabolite actif. Les pics de concentration plasmatique de bénazéprilate sont atteints 1 à 2 heures après l'ingestion du médicament pris à jeun ou 2 à 4 heures après l'ingestion non à jeun. Même si l'absorption peut être ralentie par la présence d'aliments dans le tractus digestif, la biodisponibilité systémique du bénazéprilate n'en est pas amoindrie

Distribution: On ne recouvre dans l'urine que des quantités négligeables d'une dose de LOTENSIN dans sa forme intacte, le bénazépril : 20 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme de bénazéprilate, 4 % sous forme de glycuconjugués de bénazépril et 8 % sous

forme de glycuconjugés de bénazéprilate. La cinétique du bénazépril est à peu près proportionnelle à la dose, aux doses recommandées (10 à 40 mg).

Métabolisme: Le bénazépril est métabolisé presque complètement en bénazéprilate et en glycuconjugés de bénazépril et de bénazéprilate.

Excrétion: Le bénazéprilate est éliminé principalement par voie rénale et sa demi-vie d'accumulation est de 10 à 11 heures. Le taux de fixation aux protéines sériques est de 97 % environ pour le bénazépril et d'environ 95 % pour le bénazéprilate.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique: Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique causée par une cirrhose, les taux de bénazéprilate restent essentiellement inchangés.

Insuffisance rénale: Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min [0,5 mL/s]), l'élimination du bénazépril et du bénazéprilate est comparable à ce qu'elle est lorsque la fonction rénale est normale. Chez les patients où la clairance de la créatinine est < 30 ml/min [0,5 mL/s], les pics de concentration de bénazéprilate, de même que la demi-vie initiale (phase alpha) augmentent, et le temps pour atteindre l'état d'équilibre peut être allongé (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La pharmacocinétique du bénazépril et du bénazéprilate ne semble pas être influencée par l'âge.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Protéger de la chaleur (conserver à une température entre 15°C et 30°C) et de l'humidité. LOTENSIN doit être conservé hors de la portée des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Non applicable

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

LOTENSIN comprimés à 5 mg

Comprimés pelliculés ovales, légèrement biconvexes, jaune pâles, gravé **CG** sur une face et **LV** sur l'autre et avec une rainure de chaque côté.

Plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

LOTENSIN comprimés à 20 mg

Comprimés pelliculés ronds, légèrement biconvexes, orange pâles, à bords biseautés.

Plaquettes alvéolées de 28 comprimés.

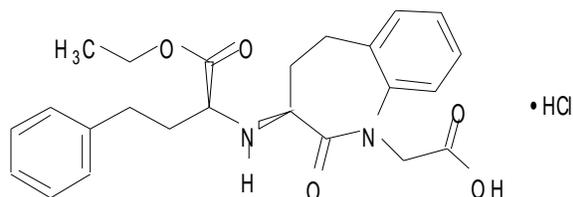
Composition

Les comprimés pelliculés LOTENSIN à 5 et à 20 mg contiennent également des substances cellulosiques, du dioxyde de silice colloïdale, de l'amidon de maïs, de l'huile de ricin hydrogénée, de l'oxyde de fer, du lactose monohydraté, du polyéthylène glycol, de la crospolyvidone, du talc et du dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique



Chlorhydrate de bénazépril

Nom chimique : acide [((éthoxycarbonyl)-1-phényl-3-propyl-(1S)) amino]-3-tétrahydro-2,3,4,5-oxo-2-benzazépine-1H-1-(3S)-acétique-1

Formule moléculaire : $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

Poids moléculaire : 460,96

Description : poudre cristalline presque inodore, de couleur blanche à blanchâtre.

Solubilité : librement soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'eau et une solution tampon de phosphate (de pH 7), légèrement soluble dans le dichlorométhane et l'acétate d'éthyle; pour ainsi dire insoluble dans le cyclohexane.

pKa : 3,1 et 5,3 (en milieu hydrique).

Point de fusion : 180,5-181,6°C.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le HCl de bénazépril a fait preuve d'activité antihypertensive à des doses orales variant entre 0,1 à 10 mg/kg chez des rats à hypertension spontanée et chez des rats à hypertension rénale. Son efficacité antihypertensive a été évidente chez le chien souffrant d'hypertension rénale ayant reçu des doses orales de 3,0 mg/kg de HCl de bénazépril. Chez ces modèles d'animaux, les baisses tensionnelles furent décelées dès les 90 à 120 minutes suivant l'ingestion de la première dose et l'activité du médicament persista jusqu'à 24 heures après l'administration. L'efficacité antihypertensive augmenta graduellement jusqu'à la deuxième ou troisième journée de traitement lors de l'administration du médicament une fois par jour. Dans les études chez des rats hypertendus, on n'a pas observé de signes de tolérance à l'action antihypertensive lors de l'administration quotidienne du médicament durant 4 semaines. Un retour progressif aux niveaux tensionnels initiaux a été observé à l'arrêt du traitement.

Dans les études hémodynamiques chez le chien, la baisse de tension artérielle a été accompagnée d'une diminution de la résistance artérielle périphérique ainsi que d'une augmentation du débit cardiaque et du flux sanguin rénal; la fréquence cardiaque ne fut que peu ou pas modifiée.

Dans l'hypertension spontanée du rat, le bénazépril n'a pas modifié l'irrigation sanguine de divers lits tissulaires (rein, cœur et zones sélectionnées du cerveau et du tractus gastro-intestinal).

L'activité inhibitrice du bénazépril et du bénazéprilate à l'égard de l'ECA a été caractérisée directement dans des études effectuées soit sur l'enzyme isolé ou sur des tissus où il est présent. La démonstration indirecte de l'inhibition enzymatique a été fournie par la prévention des effets de l'angiotensine I sur la contraction musculaire dans des préparations isolées de muscle lisse, ainsi que par la prévention des réponses vasopressives chez le rat et le chien.

Dans une étude chez le chien, on a démontré que le bénazépril potentialise l'effet hypotenseur d'une injection de bradykinine dont la dégradation est catalysée par l'ECA.

Dans les études chez l'animal, le bénazépril n'a pas eu d'effets inhibiteurs sur la réponse vasopressive à l'angiotensine II; il n'a pas non plus bloqué les effets hémodynamiques des neuro-médiateurs autonomes dont l'acétylcholine, l'épinéphrine et la norépinéphrine.

Le bénazépril ne traverse la barrière hémato-encéphalique que dans une proportion extrêmement faible, comme l'ont démontré les études chez le rat à l'aide du ¹⁴C-bénazépril, où les plus faibles concentrations de radioactivité ont été décelées dans le cerveau (0,14 µg/g comparé à des concentrations de 3 à 4,5 µg/g dans le sang). Des doses multiples de HCl de bénazépril ont déterminé des concentrations relativement élevées, pendant un court laps de temps, dans le foie et les organes excréteurs (excrétion rénale et biliaire). On n'a pas observé d'affinité tissulaire particulière du médicament, à l'exception d'une légère augmentation de sa concentration dans le poumon, due à sa plus lente élimination dans cet organe. Un certain passage du médicament dans le placenta a résulté de son administration à des rates gravides.

TOXICOLOGIE

Tableau 3 - Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	♂	3350-4019
		♀	3160
	i.v.	♂	562
		♀	537
	s.c.	♂	>3200
		♀	>3600
Rat	orale	♂	>5000
		♀	
	i.v.	♂	432
		♀	483
	s.c.	♂	3400
		♀	4200

Les signes de toxicité chez les rongeurs consistent en ptose, diminution de l'activité, exophtalmie, bradypnée, spasmes cloniques et dyspnée.

Des doses intraveineuses de 2,5 mg/kg n'ont pas provoqué d'effets défavorables chez la femelle du beagle. On a cependant observé des vomissements et de l'anorexie chez des chiens beagle traités à des doses orales de ≥ 250 mg/kg et ≥ 500 mg/kg respectivement. Un chien fut trouvé mort le cinquième jour de post-traitement après avoir accusé des vomissements, de l'anorexie, un écoulement nasal et une activité réduite.

Tableau 4 - Études de la toxicité à long terme de bénazépril

Espèces	Durée	Sexe	Voie d'administration	Doses quotidiennes	Résultats
Rat	13 semaines	♂ et ♀	p.o.	0, 1, 10, 100, 1000 mg/kg	Salivation à dose élevée. ↓ consommation d'aliments et prise de poids chez ♂ ≥ 10 mg/kg, ♀ ≥ 100 mg/kg. Effets urinaires chez ♂ ≥ 10 mg/kg. Anémie à dose élevée ♂ et ♀. ↑ phosphore inorganique à dose élevée ♂ et ♀ & ↑ BUN à dose élevée ♂. ↑ K ⁺ chez ♂ aux doses ≥ 10 mg/kg. ↓ protéine totale et albumine chez ♂ aux doses ≥ 100 mg/kg. ↓ poids absolu et relatif du foie, cœur et thyroïde chez ♂ et ↑ poids relatif des reins chez ♀ aux doses ≥ 100 mg/kg. ↑

					PAS et granules dans cellules de JG ≥ 10 mg/kg. Majorité des effets réversibles après 5 semaines. Aucun changement visible attribué au traitement à l'autopsie.
Rat	6 mois	♂ et ♀	p.o.	0, 15, 50, 150 mg/kg	↓ prise de poids chez ♂ ≥ 50 mg/kg. ↑ BUN, ↓ ECA aux doses ≥ 50 mg/kg. Effets sur le poids des organes (cœur et foie ↓; rein ↑) à toutes les doses. ↑ K ⁺ sérique chez ♂ à 150 mg/kg. Lésions focales des tubules du cortex rénal à dose élevée ♂ et ♀.
Rat	52 semaines	♂ et ♀	alimentation	0, 10, 50, 250 mg/kg	Pas de décès lié au composé. ↓ paramètres érythrocytaires ≥ 50 mg/kg. ↑ dans le pourcentage moyen des réticulocytes chez ♀ à 250 mg/kg. ↑ du K ⁺ sérique moyen chez ♂ à ≥ 50 mg/kg et Cl chez ♂ ou ♀ à ≥ 10 mg/kg. ↑ BUN à ≥ 50 mg/kg. À toutes les doses ↓ consommation d'aliments et gain de poids, cellules JG et hypertrophie artériolaire et ↓ néphropathie sénile. ↓ de poids absolu et/ou relatif moyen du cœur. ↓ poids du rein et foie chez tous les ♂ et chez les ♀ à dose élevée. ↑ poids de prostate chez ♂ à ≥ 50 mg/kg et thymus à ≥ 250 mg/kg.
Chien	13 semaines	♂ et ♀	p.o. (gavage)	0, 1, 10, 30, 100 → 150 mg/kg (dose ↑ le 50e jour)	Pas de décès ou effets liés au composé seulement à dose élevée. Vomissements et anorexie. ↑ gain de poids ♂. ↑ SGPT, BUN, créatinine. ↓ poids du cœur sans modifications microscopiques ou à l'ECG. Pas de modifications pathologiques microscopiques.
Chien	12 mois	♂ et ♀	p.o. (capsule)	0, 15, 50, 150 mg/kg	Pas de décès et signes cliniques liés au composé. ↓ consommation d'aliments et gain de poids chez ♂ ≥ 50 mg/kg. ↑ BUN et paramètres érythrocytaires à certains moments à ≥ 50 mg/kg. ↑ HR à ≥ 150 mg/kg. Hémosidérose splénique et légère basophilie rénale corticale tubulaire et inflammation interstitielle à 150 mg/kg. JG et hypertrophie artériolaire à toutes les doses. Tous les effets réversibles après 1 mois.

Études sur la reproduction et la tératogénicité

On n'a pas observé d'effets défavorables sur la reproductivité de rats mâles et femelles traités à des doses de 50 à 500 mg/kg/jour de HCl de bénazépril du 6e au 15e jour de la gestation ou à partir du 14e jour avant l'accouplement jusqu'au 21e jour de post-partum.

On n'a pas observé d'effets toxiques sur les embryons ou les fœtus ni d'effets tératogènes chez des rates, des souris ou des lapines traitées du 6^e au 15^e jour (souris et rates) et du 7^e au 19^e jour (lapines) de la gestation à des doses orales allant respectivement jusqu'à 500 mg/kg/jour, 150 mg/kg/jour et 5 mg/kg/jour. Les effets sur les fœtus consistèrent en retard de développement secondaire à la toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture et du poids corporel). La croissance postnatale des rats fut réduite à des doses de ≥ 250 mg/kg/jour administrées aux mères. Une toxicité maternelle avec mortalité fut observée chez les lapines à des doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

On a observé une toxicité maternelle reliée à la dose dans des études chez des rates, des souris et des lapines gravides traitées respectivement à des doses de 250 mg/kg, 150 mg/kg et 1 mg/kg. On n'a toutefois pas observé d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez des rates traitées à des doses de LOTENSIN allant jusqu'à 250 mg/kg (300 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain), ni chez des souris à des doses de 150 mg/kg (90 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain), ni chez des lapines à des doses de 5 mg/kg (plus de trois fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Études de carcinogénicité

On n'a pas observé de signes tumorigènes lors de l'administration du HCl de bénazépril à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour durant 104 semaines à des rats. On n'a pas non plus observé de signes carcinogènes chez des souris traitées à la même dose de bénazépril durant 104 semaines.

Études de mutagénicité

Le bénazépril n'a pas eu d'effets mutagènes dans le test d'Ames sur les mutagènes microbiens, avec ou sans activation métabolique. Les études suivantes sur la génotoxicité du bénazépril ont été également négatives: un test in vitro pour mutations directes dans des cellules cultivées de mammifères, un test sur les anomalies nucléaires et une étude sur l'échange des chromatides-sœurs chez le hamster chinois.

RÉFÉRENCES

FITZPATRICK MA, JULIUS S.

Hemodynamic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in essential hypertension: a review.

J Cardio Pharm 1985; 7: S35-S39

KAISER G, ACKERMANN R, BRECHBUEHLER S, DIETERLE W.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the ACE inhibitor benazepril hydrochloride in the elderly.

Eur J Clin Pharmacol 1990; 38: 379-385

KAISER G, ACKERMANN R, SIOUFI A.

Pharmacokinetics of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril hydrochloride, in special populations.

Am Heart J 1989; 117 (3): 746-751

McFATE SMITH W, GOMEZ HJ.

The use of benazepril in hypertensive patients age 55 and over.

Clin Cardiol 1991; 14 (8, Suppl IV): 79-82

NUSSBERGER J, DE GASPARO M, JUILLERAT L, GUYENNE TT, MOOSER V, WAEBER B, BRUNNER HR.

Rapid measurement of total and active renin: plasma concentrations during acute and sustained converting enzyme inhibition with CGS 14824A.

Clin Exp Hypertens [A] 1987; 9 (8/9): 1353-1366

WAEBER G, FASANELLA D'AMORE T, NUSSBERGER J, WAEBER B, BRUNNER HR.

Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system of repeated doses of the converting enzyme inhibitor CGS 14824A.

Eur J Clin Pharmacol 1987; 31 (6): 643-646.

WHALEN JJ.

Definition of the effective dose of the converting-enzyme inhibitor benazepril.

Am Heart J 1989; 117 (3): 728-734

YAMAMOTO S, TAKEMORI E, HASEGAWA Y, KURODA K, NAKAO K, INUKAI T, SAKONJYO H, NISHIMURA T, NISHIMORI T.

General pharmacology of the novel angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril hydrochloride. Effects on cardiovascular, visceral and renal functions and on hemodynamics.

Arzneimittelforschung 1991; 41 (9): 913-923

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr LOTENSIN^{MD}

Comprimés de chlorhydrate de bénazépril

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant d'entreprendre votre traitement par LOTENSIN et chaque fois que vous renouvelerez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LOTENSIN. Pour toute question au sujet de votre état de santé et de votre traitement, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien; ils pourront également vous transmettre tout nouveau renseignement à propos de LOTENSIN.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

LOTENSIN abaisse la tension artérielle.

Les effets de ce médicament :

LOTENSIN est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). On reconnaît un IECA à son ingrédient médicamenteux, dont le nom se termine par « **PRIL** ».

LOTENSIN ne guérit pas l'hypertension. Il aide simplement à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre ce médicament régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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

Vous ne devez pas prendre LOTENSIN si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de bénazépril ou à tout ingrédient non médicamenteux entrant dans la composition du produit;
- vous avez déjà souffert d'une réaction allergique appelée *œdème angioneurotique* ou *œdème de Quincke*, caractérisée par l'enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, pendant que vous preniez un inhibiteur de l'ECA ou n'importe quel autre médicament, y compris des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, ou de cause inconnue. Si tel est le cas, assurez-vous d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- on a diagnostiqué chez vous une forme héréditaire d'œdème angioneurotique : une hausse du risque de réaction allergique transmise du parent à l'enfant. Différents facteurs peuvent déclencher cette réaction, notamment une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de LOTENSIN durant la grossesse peut entraîner des lésions au fœtus, voire causer sa mort;

- vous allaitez. LOTENSIN passe dans le lait maternel;
- vous prenez déjà un médicament qui abaisse la tension artérielle contenant de l'aliskirène, tel que RASILEZ, et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du rein;
- vous souffrez d'une grave intolérance au lactose ou de l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;
 - malabsorption du glucose et du galactose; étant donné que le lactose (sucre du lait) est un ingrédient non médicamenteux de LOTENSIN.

L'ingrédient médicamenteux :

Le chlorhydrate de bénazépril

Les ingrédients non médicamenteux importants :

Amidon de maïs, crospolyvidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, huile de ricin hydrogénée, lactose, oxyde de fer, polyéthylène glycol, substances cellulosiques, talc.

Les formes posologiques :

Comprimés pelliculés dosés à 5 ou à 20 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

LOTENSIN ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte durant votre traitement par **LOTENSIN**, cessez de prendre ce médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'entreprendre un traitement par LOTENSIN si vous :

- êtes allergique à un médicament employé pour abaisser la tension artérielle;
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre des piqûres d'abeille ou de guêpe;
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque;
- avez souffert d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes atteint de diabète;
- êtes déshydraté ou êtes pris de vomissements graves ou de diarrhée, ou si vous transpirez abondamment;
- avez recours à la dialyse;
- prenez un succédané de sel qui contient du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un diurétique d'un type particulier);
- suivez un régime pauvre en sel;

- recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate sodique);
- êtes âgé de moins de 18 ans;
- êtes atteint d'une collagénose avec manifestations vasculaires (maladies qui amènent l'organisme à réagir contre ses propres tissus, causant souvent de la douleur et de l'inflammation aux articulations), par exemple, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérodermie;
- prenez un médicament contenant de l'aliskirène, tel que RASILEZ, employé pour diminuer la tension artérielle. L'association de LOTENSIN et d'un tel médicament n'est pas recommandée;
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicinal, qui se termine par « -SARTAN ».
- prenez un médicament utilisé pour traiter certains cancers et des tumeurs non cancéreuses associées à des troubles génétiques (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

Il se peut que vous deveniez sensible aux rayons du soleil pendant votre traitement par LOTENSIN. Il vaudrait donc mieux éviter de vous exposer au soleil le plus possible tant que vous ne saurez pas comment vous y réagissez.

Si vous devez subir une chirurgie nécessitant l'administration d'un anesthésiant, assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez LOTENSIN.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : Attendez de savoir comment vous réagissez à votre traitement par LOTENSIN avant d'effectuer des tâches qui exigent de la vigilance. Il est en effet possible que vous ayez des étourdissements, une sensation de tête légère ou que vous vous évanouissiez. Soyez prudent, surtout après avoir reçu votre première dose de LOTENSIN ou lorsque la dose de ce médicament est augmentée.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, LOTENSIN peut interagir avec d'autres médicaments. Vous devez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les autres médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par un autre médecin, les vitamines, les minéraux, les suppléments d'origine naturelle ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec LOTENSIN :

- les agents qui augmentent le taux sérique de potassium, tels que les succédanés du sel contenant du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (diurétique d'un type particulier);
- l'alcool, qui peut faire chuter la tension artérielle davantage et accroître le risque d'étourdissements ou d'évanouissement;

- les antidiabétiques, y compris l'insuline, les médicaments administrés par voie orale et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4.
- les médicaments employés pour le traitement de la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- le lithium, un médicament utilisé dans le traitement du trouble bipolaire et d'autres troubles mentaux;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (par ex., l'ibuprofène, le naproxen, l'indométhacine et le célécoxib);
- les autres médicaments employés pour lutter contre l'hypertension, y compris les diurétiques, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou les produits contenant de l'aliskirène (p. ex., RASILEZ);
- la cyclosporine, un immunosuppresseur utilisé pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une transplantation;
- l'héparine, un anticoagulant employé pour traiter ou prévenir la formation de caillots sanguins;
- l'érythropoïétine, un médicament utilisé pour régulariser la production des globules rouges du sang;
- l'or, qui est employé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde;
- les médicaments utilisés pour traiter certains cancers et des tumeurs non cancéreuses associées à des troubles génétiques (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez LOTENSIN exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Il est recommandé de prendre votre dose de médicament à peu près à la même heure chaque jour.

Vous pouvez prendre vos comprimés LOTENSIN avant, pendant ou après les repas, puisque les aliments ne diminuent pas leur efficacité. Avalez vos comprimés avec un verre d'eau.

La dose de LOTENSIN doit être adaptée à chaque patient. Votre médecin vous prescrira la dose la plus faible qui corresponde à vos besoins; vous devrez la prendre une ou deux fois par jour. Votre médecin vous précisera le nombre exact de comprimés LOTENSIN que vous devrez prendre. Il pourra ensuite vous conseiller d'augmenter ou de réduire la dose en fonction de votre réaction au traitement. Ne dépassez pas la dose qui vous est prescrite et ne changez jamais la dose de votre médicament, à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Posologie habituelle chez l'adulte

Dose initiale recommandée : 10 mg par jour.

Dose d'entretien généralement recommandée : 20 mg par jour.

Dose maximale : 40 mg par jour.

Chez les patients atteints d'une maladie rénale grave :

Dose initiale recommandée : 5 mg par jour.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés LOTENSIN, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose de ce médicament, prenez-la le plus tôt possible. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment normalement prévu. Ne doublez pas la dose le lendemain pour compenser votre oubli.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles de LOTENSIN comprennent les suivants :

- étourdissements;
- somnolence, fatigue, faiblesse;
- toux (sèche, improductive et tenace, survenant surtout la nuit);
- mal de gorge et irritation de la gorge;
- mal de tête;
- douleur à l'abdomen, aux muscles, au dos ou aux os;
- éruptions cutanées, démangeaisons, plus grande sensibilité de la peau aux rayons du soleil, bouffées de chaleur;
- diarrhée, constipation, vomissements, nausées, dérangement d'estomac;
- engourdissement ou picotements des mains, des pieds ou des lèvres;
- acouphène (tintement d'oreilles);
- perte du goût;
- dysfonction érectile.

Si vous présentez une forme grave de l'un de ces effets indésirables, informez-en votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

L'utilisation de LOTENSIN peut provoquer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera de la fréquence à laquelle vous devrez vous prêter à ce type d'analyses et veillera à en interpréter les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hausse du taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		√	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudogrippaux		√	
Non fréquent	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier		√	
	Réactions allergiques (œdème de Quincke) : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres ou de la langue, des bras ou des jambes, ou difficulté à respirer ou à avaler			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Basse pression (hypotension) : Étourdissements, évanouissement, ou sensation de tête légère pouvant se produire lorsque vous vous levez après vous être couché ou assis	√		
Inflammation du pancréas : Douleur abdominale persistante qui s'aggrave lorsque vous êtes couché, nausées, vomissements		√	
Troubles du foie : Jaunissement de la peau ou des yeux, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, urines foncées		√	
Troubles rénaux : Changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Accident vasculaire cérébral : Engourdissement, picotements, faiblesse d'un côté du corps, troubles de la vision, difficulté à parler, à marcher ou perte d'équilibre, confusion, mal de tête violent			√
Dépression : Tristesse, nervosité, problèmes de sommeil, fatigue	√		
Troubles respiratoires : Essoufflement, difficulté à respirer, respiration sifflante		√	
Crise cardiaque : Douleur soudaine et oppressante au thorax, pouls rapide ou irrégulier, essoufflement			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Syndrome de Stevens-Johnson : Éruption cutanée, rougeur de la peau, formation d'ampoules sur les lèvres, sur les yeux ou dans la bouche, desquamation et fièvre			√
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Diminution du nombre de plaquettes : Formation de bleus, saignements, fatigue et faiblesse		√	
Hypoglycémie (faible taux de sucre sanguin chez les patients diabétiques) : Nervosité, transpiration, tremblements, faiblesse, palpitations	√		
Troubles de la vue : Vision brouillée ou baisse de vision, perte passagère de la vision, déformation des images perçues			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de LOTENSIN, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE PRODUIT

- Conservez le produit entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité et de la chaleur.
- **Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**
- LOTENSIN ne doit plus être utilisé après la date de péremption qui figure sur la boîte du produit.
- Gardez les comprimés LOTENSIN dans leur emballage d'origine.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez la moindre question ou préoccupation au sujet de votre état de santé.

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.novartis.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,
Novartis Pharma Canada inc.,
au 1-800-363-8883.

Ce dépliant a été produit par :

Novartis Pharma Canada inc.
385, boulevard Bouchard
Dorval (Québec) H9S 1A9

Dernière révision : 5 décembre 2016

LOTENSIN est une marque déposée.