

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-LISINOPRIL**

(comprimé de lisinopril, USP)

Comprimés dosés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

(Lisinopril sous forme de lisinopril dihydrate)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 19 décembre 2016

Numéro de contrôle : 192608

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	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	31
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
MICROBIOLOGIE.....	37
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	48

Pr MYLAN-LISINOPRIL

(comprimés de lisinopril, USP)
5 mg, 10 mg et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 5 mg, 10 mg et 20 mg	Amidon des maïs, phosphate dibasique de calcium, stéarate de magnésium, mannitol 60, talc et oxyde de fer rouge #30

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension

MYLAN-LISINOPRIL (lisinopril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénovasculaire. Il peut être administré en monothérapie ou en association avec des diurétiques thiazidiques. La grande majorité des patients (plus de 80 %) atteints d'hypertension grave nécessitent un traitement d'association.

Insuffisance cardiaque

MYLAN-LISINOPRIL est indiqué pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique en tant que traitement d'appoint avec des diurétiques et, le cas échéant, un dérivé digitalique. Le traitement à MYLAN-LISINOPRIL doit être instauré sous surveillance médicale étroite, généralement à l'hôpital.

L'administration de doses élevées de MYLAN-LISINOPRIL diminue le risque combiné de mortalité et d'hospitalisation (voir les sections intitulées MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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

Le traitement à MYLAN-LISINOPRIL doit être réévalué après 6 semaines. S'il n'y a aucun signe de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique, on peut cesser le traitement à MYLAN-LISINOPRIL.

MYLAN-LISINOPRIL ne doit pas être administré dans les cas où la pression artérielle systolique est <100 mm Hg, en présence d'insuffisance rénale importante sur le plan clinique ou

si le patient a des antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension consécutive à un infarctus aigu du myocarde et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-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 (ECA);
- Ayant des antécédents d'angioedème lié à un traitement antérieur par un ECA inhibiteur;
- Souffrant d'angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Prenant des médicaments contenant de l'aliskirène et présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse comporte un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Il faut cesser d'administrer MYLAN-LISINOPRIL le plus tôt possible, dès que la grossesse est constatée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Administration pendant la grossesse).

Carcinogénèse et mutagénèse

Voir la TOXICOLOGIE pour la discussion sur les données animales.

Cardiovasculaire

Hypotension

Une 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 les patients qui présentent une déplétion volumique consécutive à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements ou encore chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire liée au taux de rénine (voir la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients atteints CHF grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant causer une oligurie ou une urémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë ou la mort. En raison du risque de chute de la tension artérielle, les patient exposés à un risque d'hypotension doivent amorcer leur traitement sous surveillance médicale étroite, généralement à l'hôpital. Ces patients doivent être suivis de près pendant les 2 premières semaines de traitement ainsi qu'à chaque augmentation de la dose de lisinopril ou du diurétique. Les mêmes mesures s'appliquent dans le cas des patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES).

Si une hypotension se manifeste, le patient doit être couché sur le dos et, au besoin, recevoir une perfusion de solution physiologique salée. Une réponse hypotensive passagère peut ne pas constituer une contre-indication à la poursuite du traitement. Le produit peut généralement être administré sans difficulté aux patients hypertendus après l'élévation de la tension artérielle consécutive à l'augmentation du volume des liquides. Cependant, on doit envisager l'administration de doses plus faibles de MYLAN-LISINOPRIL ou une diminution de la dose du diurétique administré simultanément. Si une hypotension se manifeste pendant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, on doit envisager de cesser l'administration de MYLAN-LISINOPRIL (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Chez certains patients normotendus ou hypotendus atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'administration de MYLAN-LISINOPRIL peut occasionner une baisse supplémentaire de la tension artérielle générale. Si c'est le cas, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Hypotension consécutive à un infarctus aigu du myocarde

Le traitement par le lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde qui sont susceptibles de subir une détérioration hémodynamique grave après un traitement par un vasodilatateur.

Il s'agit de patients dont la pression artérielle systolique est ≤ 100 mm Hg ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Pendant les trois premiers jours suivant l'infarctus, la dose doit être diminuée si la pression artérielle systolique se situe entre 100 et 120 mm Hg (voir POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Dans le cadre de l'étude GISSI-3 menée auprès de patients ayant subi un infarctus du myocarde, l'incidence d'hypotension persistante (pression artérielle systolique <90 mm Hg pendant au moins 1 heure) était plus élevée (9,0 % c. à 3,7 %) chez les patients traités par MYLAN-LISINOPRIL que chez ceux recevant un placebo.

Rétrécissement valvulaire, cardiomyopathie hypertrophique

Certaines données théoriques font craindre que les patients présentant un rétrécissement aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique puissent être particulièrement exposés au risque de diminution de la perfusion coronarienne lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs.

MYLAN-LISINOPRIL doit être administré avec prudence chez ces patients.

Endocrinien / métabolisme

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques recevant des antidiabétiques par voie orale ou de l'insuline, l'équilibre glycémique doit être surveillé de près pendant le premier mois du traitement par le lisinopril (voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hématologique

Neutropénie / agranulocytose

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA a déjà causé des cas d'agranulocytose et de dépression médullaire osseuse. On a également signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie où le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle de l'administration du médicament montre qu'il s'agit d'un problème rare. La surveillance périodique du nombre de globules blancs doit être envisagée, en particulier chez les patients atteints de collagénose avec manifestations vasculaires et de néphropathie.

Hyperkaliémie

Au cours d'essais cliniques où des doses quotidiennes de 2,5 à 20 mg ont été administrées, une hyperkaliémie (taux de potassium sérique supérieur à 5,7 mEq/L) s'est manifestée chez environ 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients atteints CHF. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie a entraîné l'arrêt du traitement chez environ 0,1 % des patients hypertendus.

Comme le montrent les résultats de l'essai ATLAS (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg) peut prédisposer davantage les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie que l'administration de doses faibles (≤ 5 mg) (6,4 % c. à 3,5 %). Cette réaction a pu être prise

en charge et elle a rarement mené à l'abandon du traitement. Le taux d'arrêt du traitement causé par l'hyperkaliémie était de 0,4 % dans le cas de l'administration de doses élevées et de 0,1 % dans le cas de l'administration de doses faibles. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamtérène ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (p. ex., héparin, co-trimoxazole) ou de succédanés de sel contenant du potassium (voir la section intitulée PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique / biliaire / pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Des cas d'hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, d'ictère et d'élévations marquées des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique se sont manifestés pendant le traitement par le lisinopril chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). De très rares cas de patients chez qui l'hépatite apparue de façon indésirable a évolué vers une insuffisance hépatique ont été signalés. Les patients qui prennent MYLAN-LISINOPRIL et qui manifestent un ictère ou une élévation marquée du taux d'enzymes hépatiques doivent cesser le traitement et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique). Dans l'éventualité où un patient recevant MYLAN-LISINOPRIL présente des symptômes inexplicables (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Renseignements destinés aux patients), particulièrement durant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé d'effectuer une batterie complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. L'arrêt du traitement à MYLAN-LISINOPRIL devrait être envisagé, le cas échéant.

Il n'existe aucune étude valable menée auprès de patients atteints de cirrhose ou de dysfonctionnement hépatique. MYLAN-LISINOPRIL doit être administré avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes. On doit obtenir les valeurs de départ de la fonction hépatique de ces patients avant de leur administrer le médicament et il faut surveiller étroitement leur réponse et les effets métaboliques.

Immunitaire

Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités à lisinopril. L'œdème de Quincke peut être mortel s'il est associé à un œdème laryngé ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, le traitement à MYLAN-LISINOPRIL doit être interrompu rapidement et le patient doit être gardé en observation jusqu'à ce que l'enflure diminue. Lorsque l'enflure se limite au visage, aux lèvres et à la bouche, l'affection disparaît généralement sans autre traitement, bien que les antihistaminiques se révèlent utiles pour soulager les symptômes. Ces

patients doivent être suivis de près jusqu'à ce que l'œdème se résorbe. Cependant, lorsque la langue, la glotte et les cordes vocales ou le larynx sont atteints, ce qui peut causer une obstruction des voies respiratoires, un traitement d'urgence doit être administré rapidement, au besoin. On recourra alors à l'adrénaline par voie sous-cutanée (0,5 mL 1:1 000) et (ou) on maintiendra la perméabilité des voies aériennes. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et durable des symptômes.

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non lié au traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent être exposés à un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

Les patients traités conjointement par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) (p. ex. le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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), tels que lisinopril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de lisinopril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris lisinopril, avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition à une membrane

On a rapporté des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., le polyacrylonitrile [PAN]) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA. Il faut cesser immédiatement la dialyse si le patient manifeste des symptômes comme des nausées, des crampes abdominales, des brûlures, un œdème de Quincke, de l'essoufflement ou une hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par l'administration

d'antihistaminiques. Chez ces patients, on doit envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double inhibition du SRA s'avère nécessaire, on doit s'assurer de l'étroite surveillance du patient par un spécialiste et prévoir le contrôle régulier de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant en jeu le pronostic vital pendant l'administration d'un inhibiteur de l'ECA au cours d'un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces patients, ces réactions étaient évitées en interrompant temporairement l'administration de l'inhibiteur de l'ECA (pendant au moins 24 heures), mais elles sont réapparues au moment d'une réintroduction accidentelle du médicament.

Réactions nitritoïdes – Or

Des réactions nitritoïdes (dont les symptômes de vasodilatation comprennent les bouffées congestives, la nausée, les étourdissements, et l'hypotension, pouvant être grave) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (par exemple, aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Risques professionnels

Capacité à conduire et à opérer des machines : on peut ressentir des étourdissements ou de la fatigue pendant le traitement par le lisinopril.

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie avec des agents hypotenseurs, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II consécutive à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension que l'on estime causée par ce mécanisme se manifeste, elle peut être corrigée par une augmentation du volume des liquides.

Rénal

Insuffisance rénale

Une altération de la fonction rénale a été observée chez des personnes sensibles à la suite de l'inhibition du RAAS. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du RAAS, comme ceux présentant une sténose bilatérale des artères rénales, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou CHF grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une urémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et (ou) à la mort. Chez les patients sensibles, l'administration concomitante d'un diurétique peut accroître davantage le risque.

L'utilisation d'IECA, y compris MYLAN-LISINOPRIL, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, le traitement par le lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal caractérisé par une concentration de créatinine sérique dépassant 177 µmol/L et (ou) une protéinurie excédant 500 mg/24 h. Si un dysfonctionnement rénal se manifeste pendant le traitement à MYLAN-LISINOPRIL (taux de créatinine sérique dépassant 265 µmol/L ou représentant le double de la valeur au début du traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement.

L'administration de MYLAN-LISINOPRIL (lisinopril) doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Respiratoire

Toux

La présence d'une toux sèche et persistante, qui ne disparaît habituellement qu'après l'arrêt de l'administration de MYLAN-LISINOPRIL ou la diminution de la dose, a été signalée.

Cette possibilité doit être envisagée dans le diagnostic différentiel de la toux.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Administrés aux femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent comporter un risque de morbidité et mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement par Mylan-Lisinopril devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des troubles fœtaux et néonataux, comme l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé des cas d'oligoamnios vraisemblablement causé par une diminution de la

fonction rénale chez le fœtus. Ce trouble s'accompagnait de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de naissance prématurée, de persistance du canal artériel et d'autres malformations de la structure cardiaque ainsi que de malformations neurologiques ont également été rapportés après l'exposition à des inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés pour déceler la présence d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, des mesures visant à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale doivent être prises. Une transfusion d'échange ou une dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension et (ou) suppléer la fonction rénale altérée. Cependant, l'expérience limitée de ces méthodes n'a permis d'observer aucun bienfait clinique important.

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

Études menées 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 $\leq 1\ 000$ mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez les humains). On a noté une recrudescence des résorptions fœtales à partir de doses ≥ 100 mg/kg; à des doses de 1 000 mg/kg, on a pu les prévenir par l'administration de solution salée. On n'a noté aucune fœtotoxicité ni tératogénicité chez des rates traitées avec ≤ 300 mg/kg/jour (188x 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 dose ≤ 1 mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute la période organogénèse 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.

La fœtotoxicité du lisinopril chez le lapin a été démontrée par une augmentation de l'incidence des résorptions fœtales à une dose de 1 mg/kg/jour administrée par voie orale et par une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète à la dose la plus faible étudiée (0,1 mg/kg/jour). L'administration d'une dose unique de 15 mg/kg de lisinopril par voie intraveineuse à des lapines gravides au 16^e, 21^e ou 26^e jour de gestation a entraîné la mort des fœtus dans 88% à 100 % des cas.

Une autoradiographie du corps entier a révélé des traces de radioactivité dans le placenta de rates gravides auxquelles on avait administré du lisinopril marqué, mais aucune trace de radioactivité n'a été découverte chez les fœtus.

Utiliser chez femmes qui allaitent :

On a signalé la présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA dans le lait maternel. L'administration d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée durant l'allaitement.

Race :

Les inhibiteurs de l'ECA présentent une plus grande incidence d'œdème de Quincke chez les patients de race noire que chez les autres patients.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire (une population avec hypertension à rénine basse, en général) que chez les autres patients.

Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

Les effets antihypertensifs du lisinopril ont été établis chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. Il n'y a pas de données sur les effets du lisinopril chez les patients hypertendus de < 6 ans ou ceux dont le TFG est < 30 mL/min/1,73 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

Surveillance et essais de laboratoire

Aucune donnée n'est disponible.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du 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.

Au cours des essais cliniques contrôlés menés auprès de 3 269 patients, dont 2 633 patients hypertendus et 636 patients atteints CHF, à l'exclusion des patients de l'étude ATLAS atteints

d'insuffisance cardiaque congestive (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), les effets cliniques indésirables les plus fréquents étaient les étourdissements (4,4 %), les céphalées (5,6 %), l'asthénie et la fatigue (2,7 %), la diarrhée (1,8 %) et la toux (3,0 %), et ils se produisaient tous plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo. L'arrêt du traitement a été nécessaire chez 5,9 % des patients.

Les données comparatives sur l'incidence des effets indésirables se manifestant chez les patients hypertendus et les patients atteints CHF traités par le lisinopril au cours des essais cliniques contrôlés figurent dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques contrôlés

Incidence des effets indésirables se produisant chez les patients traités par le lisinopril au cours des essais cliniques contrôlés.

		Hypertension n = 2 633 (%)	Insuffisance cardiaque congestive n = 636 (%)
Cardiovasculaire	Hypotension	0,8	5,2
	Effets orthostatiques	0,9	1,3
	Douleurs thoraciques	1,1	7,4
	Angor	0,3	3,8
	Œdème	0,6	2,5
	Palpitations	0,8	1,9
	Dysrythmies	0,5	0,6
Gastro-intestinal	Diarrhée	1,8	6,1
	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
	Flatulences	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
Respiratoire	Toux	3,0	6,4
	Dyspnée	0,4	7,4
	Orthopnée	0,1	0,9
Dermatologique	Éruption cutanée	1,0	5,0
	Prurit	0,5	1,4
Appareil locomoteur	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Dorsalgie	0,5	1,7
	Douleurs dans les jambes	0,1	1,3
	Douleur dans les épaules	0,2	0,8
Autres	Asthénie / fatigue	2,7	7,1
	Vue trouble	0,3	1,1
	Fièvre	0,3	1,1
	Bouffées vasomotrices	0,3	0,3
	Goutte	0,2	1,7
	Diminution de la libido	0,2	0,2
	Malaises	0,3	1,1

Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez des patients recevant du lisinopril (0,1 %). L'œdème de Quincke associé à un œdème laryngé peut être mortel. Si l'œdème de Quincke touche le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et les cordes vocales ou le larynx,

il faut cesser l'administration du lisinopril et instaurer immédiatement un traitement approprié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Œdème de Quincke).

Hypotension

Chez les patients hypertendus, une hypotension s'est produite dans 0,8 % des cas et une syncope, dans 0,2 % des cas. L'hypotension ou la syncope ont entraîné l'arrêt du traitement chez 0,3 % des patients hypertendus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension).

Chez les patients atteints CHF, une hypotension s'est produite 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 le montrent les résultats de l'essai ATLAS (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg) peut prédisposer davantage les patients à manifester des symptômes liés à l'hypotension, comme des étourdissements (18,9 % c. à 12,1 %), une syncope (7,0 % c. à 5,1 %) et une hypotension (10,8 % c. à 6,7 %), que l'administration de doses faibles (≤ 5 mg). Ces réactions ont pu être prises en charge et elles ont rarement mené à l'abandon du traitement. Les taux d'arrêt du traitement consécutifs à l'administration de doses élevées et de doses faibles étaient respectivement de 0,3 et de 0 % dans le cas des étourdissements, de 0,8 et de 0,6 % dans celui de l'hypotension et de 0,3 % et de 0,3 % dans celui de la syncope.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans le cadre d'un essai contrôlé et ouvert mené auprès de 19 394 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (GISSI-3; voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde) au cours duquel on a comparé le lisinopril administré en monothérapie, la nitroglycérine transdermique administrée en monothérapie, le lisinopril associé à la nitroglycérine transdermique et un témoin (aucun traitement), les effets indésirables signalés le plus souvent à l'hôpital étaient les suivants :

Effet indésirable	Témoin n = 4 729	Lisinopril n = 4 713	Lisinopril + nitroglycérine n = 4 722	Nitroglycérine administrée en monothérapie n = 4 731
Hypertension persistante	3,6	8,8	9,3	3,9
État de choc	2,5	2,8	2,2	1,9
Dysfonctionnement rénal	1,1	2,4	2,4	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,6	0,6	0,9	0,8
Récidive d'infarctus	2,2	2,2	2,2	1,9
Hémorragies	1,2	1,3	1,1	0,9
Angor suivant un 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
Rupture du septum intraventriculaire	0,3	0,4	0,2	0,2
Déchirure du pilier du cœur	0,3	0,4	0,5	0,4
Insuffisance cardiaque congestive tardive (plus de 4 jours)	4,5	4,5	4,2	4,2

Enfants (6-16 ans)

Le profil d'effets indésirables chez les enfants semble être comparable à celui qui est observé chez les adultes.

Analyses de laboratoire

Électrolytes sériques

Hyperkaliémie (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Créatinine, azote uréique sanguin

Une augmentation des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine sérique, généralement réversible après l'arrêt du traitement, a été observée chez 1,1 et 1,6 %, respectivement, des patients atteints d'hypertension essentielle recevant du lisinopril en monothérapie. Les augmentations étaient plus fréquentes chez les patients recevant des diurétiques concomitants et chez les patients atteints de sténose des artères rénales (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une augmentation réversible des BUN (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %) a été notée chez environ 12,0 % des patients atteints CHF recevant un traitement associant le lisinopril à raison de 2,5 à 20 mg et un diurétique. Souvent, le fait de diminuer la dose du diurétique entraînait la disparition de ces anomalies.

Comme le montrent les résultats de l'essai ATLAS (voir la section intitulée MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg) peut prédisposer davantage les patients à une élévation du taux de créatinine sérique que l'administration de doses faibles (≤ 5 mg) (9,9 % c. à 7,0 %). Cette réaction a pu être prise en

charge et elle a rarement mené à l'abandon du traitement. Le taux d'arrêt du traitement causé par l'élévation du taux de créatinine sérique était de 0,3 % dans le cas de l'administration de doses élevées et de 0,4 % dans le cas de l'administration de doses faibles.

Hématologie

Une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (diminution moyenne d'environ 0,9 % du poids en grammes et de 0,6 % du volume, respectivement) était fréquemment observée chez les patients traités par le lisinopril, mais elle était rarement importante sur le plan clinique en l'absence d'une autre cause d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, a déjà causé des cas d'agranulocytose et de dépression médullaire osseuse se manifestant sous forme d'anémie, de cytopénie ou de leucopénie. On a également signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie où le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie, Neutropénie / agranulocytose).

Hépatique

Des élévations des taux d'enzymes hépatiques et (ou) de bilirubine sérique ont été observées (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Abandon du traitement

En tout, 1,0 % des patients ont mis fin à leur traitement en raison de résultats anormaux des analyses de laboratoire, surtout des élévations de BUN (0,8 %), de créatinine sérique (0,1 %) et de potassium sérique (0,1 %).

Pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés pendant le traitement par le lisinopril, aux fréquences suivantes : très fréquent (≥ 10 %), fréquent (≥ 1 %, < 10 %), peu fréquent ($\geq 0,1$ %, < 1 %), rare ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %), très rare ($< 0,01$ %), y compris les cas isolés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Très rare : Thrombocytopénie, anémie, dépression médullaire osseuse, anémie hémolytique (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), leucopénie, agranulocytose,

Troubles endocriniens

Rare : Sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Hyperkaliémie (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Rare : Hyponatrémie

Très rare : Hypoglycémie (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles du système nerveux et psychiatriques

Fréquent : Étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : Hallucinations, paresthésie, Troubles de l'humeur, perturbations du sommeil, perturbation du goût, vertiges

Rare : Confusion mentale, troubles olfactifs

Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquent : Effets orthostatiques (y compris l'hypotension) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension), syncope (la fréquence fait référence aux insuffisants cardiaques, l'incidence chez les hypertensifs est « peu fréquente »).

Peu fréquent : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux consécutifs peut-être à une hypotension excessive chez les patients exposés à un risque élevé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension consécutive à un infarctus aigu du myocarde), palpitations, tachycardie.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : Toux

Peu fréquent : Rhinite

Très rare : Bronchospasme, sinusite.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : Diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : douleurs abdominales, indigestion, nausées,

Rare : Xérostomie

Très rare : œdème de Quincke intestinal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypersensibilité / Œdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES – Œdème de Quincke), Pancréatite,

Troubles hépatobiliaires

Très rare : Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique. De très rares cas de patients chez qui l'hépatite apparue de façon indésirable a évolué vers une insuffisance hépatique ont été signalés. Les patients qui prennent du lisinopril et qui manifestent un ictère ou une élévation marquée du taux d'enzymes hépatiques doivent cesser le traitement et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : Éruption cutanée, prurit, Hypersensibilité / œdème angioedème : angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et des cordes vocales et (ou) du larynx (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypersensibilité / Œdème de Quincke),

Rare : Alopecie, psoriasis, urticaire.

Très rare : Érythème polymorphe, diaphorèse, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique

On a signalé un groupe de symptômes pouvant comprendre une ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie / arthrite, présence d'anticorps antinucléaires, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité et d'autres troubles dermatologiques peuvent également se manifester.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : Dysfonctionnement rénal

Rare : Insuffisance rénale aiguë, urémie,

Très rare : Oligurie / anurie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Peu fréquent : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'administration

Peu fréquent : Asthénie, fatigue

Résultats des analyses

Peu fréquent : Augmentation des taux d'urée sanguine, de créatinine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale) et d'enzymes hépatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Rare : Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite et augmentation du taux de bilirubine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Hypotension - Patients recevant un traitement diurétique

Les patients traités par des diurétiques, et particulièrement ceux qui en prennent depuis peu, peuvent parfois subir une diminution excessive de leur tension artérielle après le début du

traitement par le lisinopril. On peut minimiser le risque d'hypotension symptomatique causée par le lisinopril en arrêtant le traitement diurétique avant d'instaurer le traitement par le lisinopril et (ou) en diminuant la dose initiale de lisinopril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension ainsi que la section intitulée POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypotension – Patients recevant un traitement antihypertensif

L'administration de lisinopril à des patients déjà traités par d'autres antihypertenseurs peut provoquer des chutes supplémentaires de la tension artérielle.

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène

Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante d'ARA, de l'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, diminution de la fonction rénale (y compris insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie par rapport à l'utilisation d'un seul agent de SRA action. Voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), et Insuffisance rénale.

Suppléments de potassium, diurétiques d'épargne potassique ou succédanés de sel contenant du potassium et d'autres médicaments qui peuvent augmenter les taux sériques de potassium

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut se produire une élévation du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, comme la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, ou les suppléments de potassium et d'autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (p. ex., héparin, co-trimoxazole) doivent être administrés avec prudence, et uniquement dans les cas d'hypokaliémie avérée. Comme ces agents peuvent entraîner une augmentation importante du taux de potassium sérique, ce taux doit faire l'objet d'une surveillance fréquente. Les succédanés de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Agents entraînant la libération de rénine

Les agents qui entraînent la libération de rénine, comme les diurétiques, augmentent l'effet antihypertensif de MYLAN-LISINOPRIL.

Agents influant sur l'activité du système nerveux sympathique

Les agents qui influent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques ou les anti-adrénergiques) peuvent être utilisés avec prudence. Les bêta bloquants augmentent l'effet antihypertensif du lisinopril.

Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS)

Chez certains patients atteints d'insuffisance rénale, l'administration concomitante de lisinopril et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut aggraver le dysfonctionnement rénal.

L'indométacine administrée en association avec MYLAN-LISINOPRIL peut diminuer l'efficacité antihypertensive de ce dernier.

Sel de lithium

Comme avec les autres médicaments qui éliminent le sodium, l'élimination du lithium peut être diminuée. Par conséquent, le taux de lithium sérique doit être surveillé étroitement lorsque du sel de lithium est administré.

Sels d'or

On a signalé des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées congestives, nausées, étourdissements et hypotension, qui peuvent s'avérer très graves) à la suite d'injection de sels d'or (aurothiomalate sodique, par exemple) plus fréquemment chez les patients sous traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Antidiabétiques

Les résultats d'études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant administrés par voie orale) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, entraînant un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus susceptible de se produire au cours des premières semaines du traitement d'association et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Activateurs tissulaires du plasminogène

Le traitement concomitant avec les activateurs tissulaires du plasminogène peut accroître de risque d'œdème angioneurotique. Après l'initiation de la perfusion par un activateur tissulaire du plasminogène, on doit surveiller le patient pour déceler toute apparition d'œdème angioneurotique.

Inhibiteurs de la protéine cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex., temsirolimus, sirolimus, évérolimus)

Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la protéine mTOR peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir MISES EN GARDE, Œdème angioneurotique).

Interactions médicament-aliment

Comme les aliments n'influent pas sur l'absorption de MYLAN-LISINOPRIL en comprimé (lisinopril), les comprimés peuvent être administrés avant, pendant ou après les repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du lisinopril avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Les effets du lisinopril sur les essais de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Comme l'ingestion de nourriture n'affecte pas l'absorption de MYLAN-LISINOPRIL (lisinopril), les comprimés peuvent être pris avant, pendant ou après les repas. On recommande de prendre MYLAN-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.

Posologie recommandée et modification posologique

Hypertension essentielle

Chez les patients atteints d'hypertension essentielle qui ne prennent aucun diurétique, la dose initiale généralement recommandée est de 10 mg, une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule dose quotidienne. L'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais ce phénomène s'observe le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. On peut évaluer cet effet en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration de la dose pour déterminer si la tension est bien maîtrisée pendant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. La dose maximale administrée dans le cadre des essais cliniques contrôlés de longue durée était de 80 mg/jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée au moyen de MYLAN-LISINOPRIL administré en monothérapie, une faible dose de diurétique peut être ajoutée. Il a été démontré que l'hydrochlorothiazide dosé à 12,5 mg a un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de diminuer la dose de MYLAN-LISINOPRIL.

Patients prenant un diurétique

Les patients hypertendus actuellement traités par un diurétique peuvent occasionnellement présenter une hypotension symptomatique après l'administration de la dose initiale de MYLAN-LISINOPRIL. Si possible, on doit cesser d'administrer le diurétique 2-3 jours avant le début du traitement à MYLAN-LISINOPRIL afin de diminuer le risque d'hypotension (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La posologie de MYLAN-LISINOPRIL doit être adaptée en fonction de son effet sur la tension artérielle. Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée au moyen de MYLAN-LISINOPRIL administré en monothérapie, on peut reprendre le traitement diurétique décrit ci-dessus.

S'il n'est pas possible de cesser le traitement diurétique, une dose initiale de 5 mg doit être administrée sous surveillance médicale ≥ 2 heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée \geq autre heure (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension ainsi que la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Une dose initiale plus faible est nécessaire en présence d'insuffisance rénale, chez les patients qui ne peuvent pas cesser le traitement diurétique, chez ceux qui présentent une déplétion volumique et (ou) sodique quelle qu'en soit la raison et chez ceux qui sont atteints d'hypertension rénovasculaire.

Adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous :

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

*La posologie et (ou) la fréquence d'administration doivent être adaptées en fonction de l'effet sur la tension artérielle.

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

On a rapporté des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., le polyacrylonitrile [PAN]) et pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec le sulfate de dextran) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition à une membrane).

La posologie chez les personnes âgées

En général, l'effet sur la tension artérielle et les réactions indésirables étaient similaires chez les patients jeunes et âgés recevant les mêmes doses de lisinopril. Cependant, comme les résultats des études pharmacocinétiques indiquent que le taux sanguin maximal et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps doublent chez les patients âgés, on doit porter une attention particulière aux adaptations 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 présenter un risque accru d'hypotension grave et d'insuffisance rénale après à la dose initiale de MYLAN-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

MYLAN-LISINOPRIL doit être administré en association avec un diurétique et, le cas échéant, un dérivé digitalique. Le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite, généralement à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent faire l'objet d'une surveillance avant et pendant le traitement à MYLAN-LISINOPRIL, car des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive à l'administration du médicament ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).

Au moment d'instaurer le traitement, il faut tenir compte de tout traitement diurétique récent ainsi que de la possibilité d'une déplétion sodique ou volumique grave. Si possible, on doit diminuer la dose du diurétique avant de commencer le traitement.

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

- par paliers de ≤ 10 mg;
- à intervalles de ≥ 2 semaines, jusqu'à un maximum de 35 mg, administrés une fois par jour. La dose doit être ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Le traitement à MYLAN-LISINOPRIL peut être instauré dès les premières 24 heures suivant l'apparition des symptômes chez le patient stable sur le plan hémodynamique. Les patients doivent recevoir, le cas échéant, les traitements standard recommandés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE – Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

La première dose de MYLAN-LISINOPRIL, administrée par voie orale, est de 5 mg. Elle est suivie d'une dose de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures et de 10 mg une fois par jour par la suite.

Les patients dont la pression artérielle systolique est basse (entre 100 et 120 mm Hg) au début du traitement ou pendant les trois premiers jours suivant l'infarctus doivent recevoir une dose plus faible, soit 2,5 mg par voie orale. Le traitement à MYLAN-LISINOPRIL ne doit pas être instauré chez les patients exposés à un risque de détérioration hémodynamique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension consécutive à un infarctus aigu du myocarde). Après trois jours, en présence d'hypotension (pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg), une dose d'entretien quotidienne de 5 mg peut être administrée, avec des diminutions temporaires à 2,5 mg, au besoin. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure < 90 mm Hg pendant > 1 heure), le traitement à MYLAN-LISINOPRIL doit être abandonné.

La fonction rénale doit être évaluée avant et pendant le traitement à MYLAN-LISINOPRIL (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Insuffisance rénale).

L'administration des doses doit normalement se poursuivre pendant 6 semaines. Après ces six semaines, les patients présentant des signes ou des symptômes d'insuffisance cardiaque doivent continuer de prendre MYLAN-LISINOPRIL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance cardiaque congestive).

MYLAN-LISINOPRIL est compatible avec la nitroglycérine administrée par voie intraveineuse ou transdermique.

Enfants (6-16 ans)

Chez les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 5 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus. MYLAN-LISINOPRIL est administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 40 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

MYLAN-LISINOPRIL n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou ceux qui présentent de DFG < 30 mL/min/1,73 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de ce médicament, il n'est pas nécessaire de rattraper la dose oubliée. Omettez la dose oubliée et prenez la dose suivante au moment prévu. Ne doublez pas la dose.

Administration

Comme les aliments n'influent pas sur l'absorption de MYLAN-LISINOPRIL en comprimé (lisinopril), les comprimés peuvent être administrés avant, pendant ou après les repas. MYLAN-LISINOPRIL doit être administré en une seule dose quotidienne, à la même heure chaque jour.

SURDOSAGE

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

Les symptômes du surdosage comprennent l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant reçu une surdose de médicament doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Les mesures thérapeutiques à prendre dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. Il est nécessaire de recourir à des mesures visant à prévenir l'absorption du produit et à des méthodes permettant son élimination rapide. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient en position de choc et lui administrer immédiatement une perfusion de solution physiologique salée. L'administration de vasopresseurs, y compris l'angiotensine II, peut être envisagée si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. Il est préférable d'éviter les membranes de dialyse à haute perméabilité en polyacrylonitrile (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition à une membrane). Les taux d'électrolytes et de créatinine sériques doivent être mesurés fréquemment.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Mode d'action

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance pressive, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration plasmatique d'angiotensine II, ce qui stimule l'activité rénine plasmatique (en raison de la suppression de la rétroaction négative sur la libération de la rénine) et diminue la sécrétion d'aldostérone. Bien que cette diminution soit

faible, elle entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Aucune variation du taux de potassium sérique n'a été observée chez les patients traités par le lisinopril et un diurétique thiazidique (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un vasodilatateur peptidique puissant. On ignore toutefois l'influence que cela a sur les effets thérapeutiques du lisinopril.

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble être principalement la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS), le lisinopril diminue également la tension artérielle des patients atteints d'hypertension à rénine basse.

Pharmacodynamique

Hypertension

Adultes: L'administration de lisinopril aux patients hypertendus entraîne une diminution de la tension artérielle en décubitus et en station debout. L'arrêt brusque du traitement par le lisinopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle. Chez la plupart des patients étudiés, l'effet antihypertensif se fait sentir une heure après l'administration par voie orale d'une dose individuelle de lisinopril, la diminution maximale de la tension artérielle étant observée après 6 heures. Bien qu'un effet antihypertensif persistait 24 heures après l'administration des doses unquotidiennes recommandées, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus grand dans certaines études avec des doses de ≥ 20 mg qu'avec des doses plus faibles. Cependant, à toutes les doses étudiées, l'effet hypertensif moyen était nettement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après l'administration. Parfois, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une diminution optimale de la tension artérielle.

Enfants (6-16 ans): Dans une étude clinique portant sur 115 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu du lisinopril à 0,625 mg, à 2,5 mg ou à 20 mg par jour, tandis que ceux qui pesaient 50 kg ou plus ont reçu du lisinopril à 1,25 mg, à 5 mg ou à 40 mg par jour. Après deux semaines, le lisinopril administré une fois par jour avait abaissé la tension artérielle lors du creux plasmatique d'une façon dépendante de la dose, un effet antihypertensif constant étant démontré aux doses supérieures à 1,25 mg (0,02 mg/kg). Cet effet a été confirmé au cours d'une phase de sevrage, au cours de laquelle une augmentation additionnelle de la tension diastolique d'environ 9 mm Hg a été observée chez les patients randomisés pour recevoir un placebo comparativement aux patients affectés à la poursuite du traitement par une dose moyenne ou élevée de lisinopril. L'effet antihypertensif dépendant de la dose du lisinopril a été constant dans plusieurs sous-groupes démographiques classés selon l'âge, le stade de Tanner, le sexe ou la race. Dans cette étude, le lisinopril a été généralement bien toléré.

Adultes: Au cours d'études hémodynamiques menées auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution de la résistance artérielle périphérique, avec peu ou pas de variation du débit et de la fréquence cardiaques. Dans le cadre d'une étude où l'on a administré du lisinopril à 9 patients hypertendus, une augmentation négligeable du débit sanguin rénal moyen a été observée. Les données provenant de plusieurs études de petite envergure ne sont pas constantes en ce qui concerne l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les patients hypertendus présentant une fonction rénale normale, mais elles indiquent que les variations, le cas échéant, sont peu importantes.

Lorsque le lisinopril est administré en association avec des diurétiques thiazidiques, son effet hypotensif est approximativement additif.

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

Insuffisance cardiaque congestive chronique

L'administration de lisinopril à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive diminue la postcharge et la précharge du cœur, ce qui entraîne une augmentation du 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 quotidiennes de lisinopril plus élevées ≤ 35 mg a diminué le risque combiné de mortalité et d'hospitalisation chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive chronique (CHF). L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et en groupes parallèles d'envergure internationale comparant les effets de l'administration de doses faibles (de 2,5 à 5,0 mg) et de doses élevées (de 32,5 à 35,0 mg) de lisinopril sur la mortalité et la morbidité de patients atteints CHF chronique. En tout, 1 596 patients ont été répartis aléatoirement dans le groupe recevant la dose faible et 1 568 autres ont été répartis dans le groupe recevant la dose élevée. Les patients admis à l'étude ATLAS étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe fonctionnelle II, III ou IV selon la classification de la NYHA, avaient reçu un traitement diurétique pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) de 30 %. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II étaient admissibles uniquement s'ils avaient été hospitalisés ou s'ils avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des 6 mois précédents. Les patients pouvaient avoir déjà été traités par un inhibiteur de l'ECA ou par la digoxine, et ils étaient autorisés à recevoir un traitement régulier, autre que par un inhibiteur de l'ECA, pendant la durée de l'étude. La période de suivi médiane était de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou ceux atteints d'une coronaropathie instable, d'arythmie ventriculaire instable, d'insuffisance cardiaque congestive instable ou d'un trouble cardiaque autre que l'insuffisance cardiaque congestive risquant de limiter la survie au cours de

l'essai. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe III selon la classification de la NYHA; 89 % avaient reçu un traitement préalable par un inhibiteur de l'ECA. En ce qui concerne le principal paramètre secondaire, soit la mortalité toutes causes confondues et l'hospitalisation toutes causes confondues, l'administration d'une dose élevée de lisinopril était associée à une diminution du risque de 11,6 % ($p = 0,002$), comparativement à l'administration d'une dose faible (de 2,5 à 5 mg). L'administration d'une dose élevée de lisinopril était également associée à une diminution de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisation consécutive à un événement cardiovasculaire ($p = 0,036$). Le nombre total d'hospitalisations par patient imputables à l'insuffisance cardiaque a diminué de 23,2 % ($p = 0,002$).

Pharmacocinétique

Absorption :

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.

Adultes: Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (≥ 65 ans), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des concentrations sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique (AUC) 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 CHF. 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 de CHF. La clairance rénale du lisinopril était plus basse chez les sujets âgés, surtout en présence de CHF.

Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale diminue l'élimination du lisinopril. Cette diminution devient importante sur le plan clinique lorsque le DFG à <30 mL/min (voir PRÉCAUTIONS, Rénal – détérioration et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

Enfants (6-16 ans): Les caractéristiques pharmacocinétiques du lisinopril ont été étudiées chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un taux de DFG >30 mL/min/1,73 m². Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de lisinopril ont été atteintes en 6 heures et le degré d'absorption était d'environ 28 % selon les quantités récupérées dans l'urine. Ces valeurs sont semblables à celles obtenues antérieurement chez les adultes. La valeur typique de la clairance orale du lisinopril (clairance systémique/biodisponibilité absolue) chez un enfant de 30 kg est de 10 L/h, et elle augmente en proportion de la fonction rénale.

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

Insuffisance hépatique :

Aucune donnée n'est disponible. (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / Biliaire / Pancréatique).

Polymorphisme génétique :

Aucune donnée n'est disponible.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15°C et 30°C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-LISINOPRIL est offert en comprimés dosés à 5, 10 et 20 mg, pour administration par voie orale. En plus du principe actif, le lisinopril, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : amidon des maïs, phosphate dibasique de calcium, stéarate de magnésium, mannitol 60, talc et oxyde de fer rouge n° 30.

Les comprimés de MYLAN-LISINOPRIL dosés à 5 mg, de couleur rose et de forme ovale biconvexe, portent d'un côté la lettre « G » au-dessus de l'inscription « L5 » et de l'autre, une rainure. Ils sont disponibles en flacons de 100 ou de 500.

Les comprimés de MYLAN-LISINOPRIL dosés à 10 mg, de couleur rose et de forme ovale biconvexe, portent d'un côté la lettre « G » au-dessus de l'inscription « L10 » et sont unis de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de 100 ou de 500.

Les comprimés de MYLAN-LISINOPRIL dosés à 20 mg, de couleur rose et de forme ovale biconvexe, portent d'un côté la lettre « G » au-dessus de l'inscription « L20 » et sont unis de l'autre. Ils sont disponibles en flacons de 100 ou de 500.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

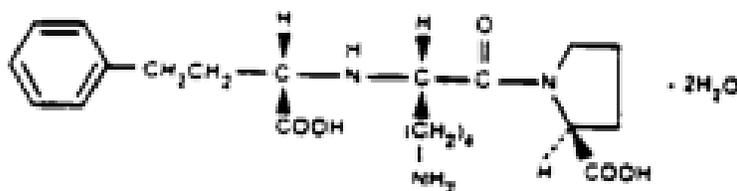
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : lisinopril

Nom chimique : dihydrate de (S)-1-[N²-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L-proline
L-Proline, 1-[N²-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-, dihydrate, (S)-;
1-[N²-[(S)-1-carboxy-3-phényl-propyl]-L-lysyl]-L-proline dehydrate

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅·2H₂O

Masse moléculaire : 441,52 g/mol

Propriétés physicochimiques : Le lisinopril est une poudre cristalline de couleur blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'acétone, l'acétonitrile et le chloroforme.

pH :

Le pH se situe aux environs de 5,1 dans une solution aqueuse à 1 % à température ambiante.

pKa :

Les dosages potentiométriques acido-basiques en milieu aqueux à 25°C a produit quatre valeurs de pKa :

$$\begin{aligned} \text{pKa}_1 &= 2,5 \\ \text{pKa}_2 &= 4,0 \\ \text{pKa}_3 &= 6,7 \\ \text{pKa}_4 &= 10,1 \end{aligned}$$

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Des études de bioéquivalence ont été menées afin de comparer Mylan-Lisinopril en comprimé et Zestril® en comprimé. Des données comparatives sur la biodisponibilité ont été présentées pour les comprimés dosés à 5 et à 20 mg. Les études menées étaient des études de bioéquivalence en aveugle, à dose unique, de type croisé avec inversion du traitement comparant Mylan-Lisinopril en comprimé et Zestril® en comprimé et mettant à contribution des hommes à jeun, en 36 bonne santé et non-fumeurs.

Les données pharmacocinétiques tirées de ces études sont présentées dans les pages qui suivent.

Lisinopril (1 x 5 mg)				
D'après des données mesurées non corrigées pour tenir compte de la puissance d'action				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	TEST*	RÉFÉRENCE®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	303,66 323,35 (35,34)	301,84 325,70 (39,23)	99,72 %	De 92,46 % à 107,55 %
ASC _I (ng·h/mL)	338,53 356,62 (32,58)	341,07 361,30 (34,73)	99,25 %	De 93,00 % à 105,93 %
C _{max} (ng/mL)	17,59 19,44 (42,37)	17,40 19,54 (47,86)	101,08 %	De 91,48 % à 111,69 %
T _{max} § (h)	8,00 (de 6,00 à 10,00)	8,00 (de 6,00 à 10,00)		
T _{1/2} (h)	23,71 (21,47)	24,73 (34,42)		

* Mylan-Lisinopril en comprimé de 5 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Zestril® en comprimé de 5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

|| Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Lisinopril
(1 x 20 mg)
D'après des données mesurées
non corrigées pour tenir compte de la puissance d'action
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	TEST*	RÉFÉRENCE[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	1 256,27 1 341,94 (36,04)	1 331,95 1 399,56 (31,74)	93,45 %	De 84,26 % à 103,65 %
ASC ₁ (ng·h/mL)	1 284,47 1 364,49 (34,80)	1 333,55 1 398,08 (31,25)	96,33 %	De 87,52 % à 106,02 %
C _{max} (ng/mL)	87,90 94,88 (37,69)	91,32 96,68 (32,89)	96,25 %	De 85,92 % à 107,82 %
T _{max} § (h)	7,50 (de 5,00 à 9,00)	7,00 (de 4,00 à 9,00)		
T _{1/2} (h)	13,50 (30,33)	13,08 (32,11)		

* Mylan-Lisinopril en comprimé de 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Zestril[®] en comprimé de 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

|| Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

Étude	Espèce / souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Inhibition <i>in vitro</i> de l'activité 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 = 1,6nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rat mâle Sprague / Dawley	8	i.v.		DI ₅₀ = 2,3 (de 1,7 à 3,1) mcg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rat mâle Sprague / Dawley	4	i.v.	3 et 10 mcg/kg	Durée approx. 110 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez le rat conscient**	Rat Sprague / Dawley	De 3 à 5	orale	De 0,03 à 3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le chien anesthésié**	Chien bâtard	6	i.v.	De 1 à 30 mcg/kg	DI ₅₀ = 6,5 mcg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez le chien conscient**	Chien bâtard	3	orale	De 0,05 à 1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 h

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

** Blocage de la réponse fonctionnelle (vasopressive) à la provocation à l'angiotensine I.

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce / souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez le chien atteint d'hypertension rénale (doses uniques)	Chien bâtard	3	orale	0,3 mg/kg avec et sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : lisinopril administré en monothérapie : diminution de 5 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ = diminution de 11 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez le rat soumis à un régime carencé en sodium	Rat mâle Sprague / Dawley	5	orale	De 0,03 à 3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : diminution de 11 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Diminution de 22 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante obtenue pendant 4 jours.
Activité antihypertensive dans les deux reins chez le rat hypertendu (technique de Grollman) (doses uniques)	Rat mâle Sprague / Dawley	De 6 à 7	orale	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : diminution d'environ 6 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales, avec effet antihypertensif durant jusqu'à 24 heures.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu avec et sans hydrochlorothiazide	Rats SHR	De 3 à 6	orale	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Augmentation de l'activité hypotensive pendant 3 à 5 jours. Deux heures après son administration, le lisinopril employé seul abaissait la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mm Hg. Administré en association avec l'HCTZ, le lisinopril abaissait la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mm Hg.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu (doses uniques)	Rats SHR	De 3 à 9	orale et i.v.	De 0,1 à 20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à des doses de 0,312 à 5 mg/kg administrées par voie orale. Forte baisse à la dose de 20 mg/kg administrée par voie orale et à la dose de 0,1 mg/kg administrée par voie i.v., une diminution significative sur le plan statistique étant observée à presque tous les intervalles entre une demi-heure et 18 heures.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de la DL₅₀

Voie d'administration	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 de lisinopril par voie orale chez la souris a entraîné une baisse d'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe de toxicité n'a été observé chez le rat après l'administration du médicament par voie orale. Les chiens ayant reçu une dose de 6 g/kg ont présenté une diarrhée passagère et une augmentation du taux d'azote uréique sérique. Chez la souris, l'administration de lisinopril par voie intraveineuse a entraîné bradypnée, ataxie, convulsions cloniques, exophtalmie et tremblements. L'administration par voie intrapéritonéale chez le rat a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe de toxicité ni aucune mort n'ont été observés chez le rat mâle.

Toxicité subaiguë / chronique

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a observé une diminution de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du double) et une diminution de 7 à 10 % du poids cardiaque chez les femelles. À des doses de 10 et de 30 mg, respectivement, les mâles présentaient une diminution de 11 à 14 % du gain pondéral. On a également constaté une augmentation de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie focale des tubules rénaux.
Rat	1 an, 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, une diminution du gain pondéral allant jusqu'à 16 % a été observée. Le taux d'azote uréique sérique a augmenté jusqu'à 4 fois; on a également noté une diminution du taux de sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 3 mEq/L) et une augmentation du taux de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L). À des doses de 2, 5, 10 et 30 mg, le poids cardiaque a diminué, à des doses de 5, 10 et 30 mg, le poids rénal a augmenté et à des doses de 5, 10, 30 et 90 mg, la basophilie des tubules rénaux s'est accrue. À des doses de 10, 30 et 90 mg, on a observé la présence d'une néphrite interstitielle en foyers.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	orale	3, 30, 300, 3 000	À toutes les doses, le gain pondéral a diminué de 5 à 11 % et une augmentation des taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du triple) et de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) a été observée. À des doses de 30, 300 et 3 000 mg, on a noté une augmentation de l'incidence de basophilie focale des tubules rénaux qui a persisté chez les rats recevant 300 ou 3 000 mg/kg/jour.

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- -tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 mois	15 F + 15 M	orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'administration d'une solution salée complémentaire prévenait la diminution du gain pondéral et l'augmentation du taux d'azote uréique sérique à des doses de 30 et de 60 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, la solution salée empêchait la diminution du poids cardiaque chez les mâles recevant une dose de 30 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, les modifications rénales provoquées par le régime hyposodé (dégénérescence et basophilie des tubules rénaux) étaient évitées par l'administration d'une solution salée complémentaire. Des érosions gastriques légères ou des modifications nécrotiques ont été observées chez un ou deux ou des 30 rats recevant une dose de 30 ou de 60 mg. Aux mêmes doses, ces modifications gastriques ne se sont pas produites chez les animaux ayant reçu une solution salée complémentaire. Cependant, le lien entre une amélioration et l'administration d'une solution salée est incertain en raison de la faible incidence d'une telle amélioration qui est également observée, à l'occasion, chez des animaux non traités.
Rat	5 jours 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	La consommation de solution salée à 2 % a augmenté à 5 mg pendant le traitement et à 300 mg du 2 ^e au 4 ^e jour après le traitement.

^aL'administration du médicament a été interrompue à la 11^e semaine et les rats ont été sacrifiés la 27^e semaine.

Toxicité subaiguë / chronique (suite)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- -tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	orale	3, 10, 30	À une dose de 30 mg, une légère minéralisation du pilier du cœur a été observée chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois, avec 1 mois d'interruption	5 F + 5 M	orale	3, 10, 30	À une dose de 10 mg, la concentration d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre d'érythrocytes ont diminué chez 2 chiens. Une augmentation marquée des taux d'azote uréique et de créatine sériques a été notée chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens présentait une dégénérescence marquée des tubules rénaux ainsi que des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique de l'estomac attribuables à une urémie. À une dose de 30 mg, on a constaté une augmentation du taux d'azote uréique sérique (jusqu'à 2 fois, en moyenne) ainsi qu'une diminution des taux de sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et de chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À des doses de 10 et de 30 mg, le poids cardiaque moyen a diminué de 13 à 15 %.
Chien	1 an, avec 6 mois d'interruption	5 F + 5 M	orale	3, 5, 15	À une dose de 15 mg, on a observé une augmentation du taux d'azote uréique sérique (de moins du double). À toutes les doses, le taux de sodium sérique a diminué (jusqu'à une moyenne de 2 mEq/L) et le taux de potassium sérique a augmenté (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L).
Chien	18 jours	3 F + 3 M	orale	60 / 90 avec et sans solution salée	L'administration d'une solution salée complémentaire prévenait l'augmentation du taux d'azote uréique sérique chez les chiens qui recevaient une dose de 60 mg pendant 8 jours suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	i.v.	60,90	Une baisse de la tension artérielle et une hausse du taux d'azote uréique sérique se sont produites chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'administration d'une solution physiologique salée complémentaire (25 mL/kg 1 heure avant l'administration du médicament et 4 heures après) permettait d'éviter ces modifications. On a observé une augmentation du taux de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,6 mEq/L) et une diminution du taux de chlorure sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) tant chez les chiens ayant reçu la solution physiologique que chez ceux ne l'ayant pas reçue.

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- -tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	1 mois	2 F + 2 M	orale	3, 30, 300 et 1 000	À une dose égale ou supérieure à 30 mg, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une diminution de la densité de l'urine. Une hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux a été observée et des morts sont survenues. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à une dose de 3 mg.
Chien	3 mois, avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jou r 8 M + 8 F Rétablissemen t Témoin 2 M + 2 F 100 mg/kg/jou r 5 M + 5 F	orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu une dose de 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison de leur mauvais état physique. L'un des 6 chiens ayant reçu une dose de 30 mg a été sacrifié en raison de son mauvais état physique. À une dose égale ou supérieure à 10 mg, une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux ont été observées. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles car on n'a noté qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains chiens ayant reçu une dose de 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation des tubules rénaux (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après l'administration de 6 et de 13 doses chez des lapins n'ayant reçu aucune solution salée complémentaire. Deux lapins ayant reçu 6 doses et la solution salée présentaient également la même lésion rénale. Une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium a été notée chez un lapin qui n'avait bu qu'une très petite quantité de solution salée. Après l'administration de 1, 6 et 13 doses, on a relevé des augmentations de ces paramètres chez des lapins n'ayant pas reçu de solution salée.

Études tératologiques

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'adminis- tration	Durée de l'adminis- tration	Résultats
Souris	25	100, 300, 1 000, 1 000 avec solution salée	orale	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. On a noté une augmentation de la fréquence de résorptions fœtales dans les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire (aucune augmentation du taux d'azote uréique sérique).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Cependant, une diminution du gain pondéral maternel a été constatée dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée. Le test de comportement en champ libre (mesure de l'activité spontanée) a montré une augmentation de l'activité à la 5 ^e semaine de postpartum chez les femelles F1 ayant reçu une dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 ^e semaine seulement chez les femelles ayant reçu une dose de 300 mg avec solution salée. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsque le test en champ libre a été répété chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 300 mg avec ou sans solution salée à la 11 ^e semaine.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 tous les groupes avec solution salée	orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a constaté une incidence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges des pattes antérieures, os iliaque et astragale ou calcanéum, ou les deux) considérée comme le résultat d'un effet fœtotoxique. À une dose de 1 mg, une fréquence élevée de résorptions fœtales a été observée chez une lapine.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,031, 0,125, 0,5	orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	Aucune fœtotoxicité ni embryotoxicité n'a été observée à des doses toxiques pour la mère. Des doses de 0,125 et 0,5 mg ont entraîné la mort de mères, une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments chez les mères ainsi qu'une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium. En outre, des doses de 0,5 mg ont provoqué une diminution des taux sériques de sodium et de chlorure, une distension diffuse des tubules rénaux distaux et une dégénérescence tubulaire rénale.

Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation et la lactation, avec évaluation postnatale

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat	24 F + 24 M	orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Les mâles ont reçu le médicament pendant 78 jours avant l'accouplement et les femelles, du 15 ^e jour avant l'accouplement jusqu'à ce qu'elles soient sacrifiées le 20 ^e jour de gestation.	Une diminution du gain pondéral a été observée à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas reçu de solution salée complémentaire et pendant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de solution salée. Aucun effet sur la fertilité ni aucun effet tératogène n'a été constaté. On a noté une augmentation du taux de mortalité chez les ratons F1 (de 3 à 8 % c. à 1 % chez les témoins) du 1 ^{er} au 7 ^e jour de postpartum dans les groupes recevant des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans solution salée). Une diminution du poids moyen des ratons F1 (de 3 à 7 % inférieur à celui des témoins) le jour 0 de postpartum est survenue dans tous les groupes n'ayant pas reçu de solution salée.
Rat	20 F	orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour de postpartum	Du 2 ^e au 7 ^e jour de postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons (de 8 à 10 % c. à 0 % chez les témoins). Le 21 ^e jour de postpartum, une diminution du poids des ratons (inférieur de 8 % à celui des témoins) a été observée dans les groupes recevant des doses de 100 et de 300 mg sans solution salée. Aucun effet n'a été constaté dans le groupe recevant une solution salée. Le développement des ratons n'a pas été altéré.

Études de génotoxicité

Étude	Épreuve	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u> Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	$\leq 2\ 000\ \mu\text{g/bo\^i}te\ de\ Petri$ $\leq 10\ \text{mg/bo\^i}te\ de\ Petri$	Aucun signe d'activité mutagène.
Épreuve de mutagenèse <i>in vitro</i> sur des cellules de mammifères V-79 avec et sans activation métabolique	Cellule pulmonaire de hamster chinois	$\leq 10\ \text{mM}$ (4,42 mg/mL)	Aucun signe d'activité mutagène.
<u>Altération de l'ADN</u> Éluion alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	$\leq 30\ \text{mM}$ (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune cassure simple brin de l'ADN.
<u>Évaluation chromosomique</u> Test d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire de hamster chinois	$\leq 30\ \text{mM}$ (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune aberration chromosomique.
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	$\leq 5\ 000\ \text{mg/kg}$	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques.

Études de cancérogénicité

Espèce	Durée de l'administration	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
Souris Cri:CD-1 (ICR) BR	92 semaines	50 F + 50 M	orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été observé. Une diminution du gain pondéral (de 7 à 15 %) a été constatée chez les femelles à une dose de 135 mg. On a également noté une incidence accrue de néphrite chronique grave chez les femelles et les mâles recevant des doses de 45 et de 135 mg.
Rats Cri:CD (SD) BR	105 semaines	50 F + 50 M	orale	10, 30, 90 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été observé. On a noté une diminution du gain pondéral (de 5 à 14 %) au cours des 67 premières semaines de l'étude chez les rats mâles traités par le médicament. La prévalence de formations sacciformes focales au niveau des vaisseaux rétinien était plus grande chez les rats recevant une dose de 30 ou de 90 mg que chez les témoins à la 100 ^e semaine de traitement. Une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubules rénaux chez des mâles traités par le médicament a été observée à la fin de l'étude (on considérait que la dose ne provoquant pas cet effet chez les mâles était de 1 mg, d'après les résultats d'une étude supplémentaire de 105 semaines au cours de laquelle des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour ont été administrées). On a noté une incidence accrue de néphrite chronique chez des femelles traitées par le médicament (la dose n'entraînant aucun effet est de 10 mg, d'après les résultats d'une étude supplémentaire de 105 semaines au cours de laquelle des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour ont été administrées).

RÉFÉRENCES

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. Pharmacy 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, Chiamida A, DeMaria AN, Giles TD, Hackshaw B, Hart W, Haugland M, Johnston R, Katz R, Kirlin P, McCall M, Mohiuddin S, Rich S, Sullivan JM, Wolfson P and Co-invesgators. 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 de produit de Zestril® (lisinopril), comprimés à 5, 10 et 20 mg, AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : 24 février 2016, numéro de contrôle : 187922.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMYLAN-LISINOPRIL
(comprimé de lisinopril, USP)

Avant de commencer à prendre MYLAN-LISINOPRIL et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez cette notice attentivement. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-LISINOPRIL. Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour leur demander s'il existe de nouveaux renseignements sur MYLAN-LISINOPRIL.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit MYLAN-LISINOPRIL pour l'une des raisons suivantes :

- Votre tension artérielle est trop élevée (hypertension);
- Vous avez une maladie cardiaque appelée insuffisance cardiaque, ce qui signifie que votre cœur ne pompe pas le sang dans votre organisme aussi bien qu'il le devrait;
- Vous avez fait une crise cardiaque (infarctus du myocarde) pouvant entraîner un affaiblissement du cœur. MYLAN-LISINOPRIL ralentit le processus d'affaiblissement.

Effets de ce médicament :

MYLAN-LISINOPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par «**PRIL**».

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre MYLAN-LISINOPRIL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

MYLAN-LISINOPRIL agit en décontractant vos vaisseaux sanguins, ce qui aide à réduire la tension artérielle et aide votre cœur à pomper le sang dans toutes les parties de votre organisme.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas MYLAN-LISINOPRIL :

- Si vous êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- Si vous avez eu une réaction allergique (oedème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue. Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé.
- Si vous avez reçu un diagnostic d'oedème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique transmis par les liens familiaux. Cette maladie peut être déclenchée par différents facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une chirurgie dentaire.
- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre pomper le sang dans toutes les parties de votre organisme. pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort.
- Si vous allaitez. MYLAN-LISINOPRIL passe dans le lait maternel.

Les enfants de moins de 6 ans ne devraient pas prendre ce médicament.

Les enfants et adolescents de 6 à 16 ans atteints de graves problèmes de reins ne devraient pas prendre ce médicament.

Ingrédient médicamenteux :

lisinopril

Ingrédients non médicamenteux importants :

- Mannitol 60
- Phosphate dibasique de calcium
- Oxyde de fer rouge #30
- Amidon des maïs
- Stéarate de magnésium
- Talc

Formes posologiques :

MYLAN-LISINOPRIL est offert en comprimés dosés à 5, 10 et 20 mg, pour administration par voie orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions importantes -
Grossesse**

On ne doit pas administrer MYLAN-LISINOPRIL pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez MYLAN-LISINOPRIL, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

AVANT de commencer à prendre MYLAN-LISINOPRIL, mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous :

- Avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle.
- Avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie spécifique contre les piqûres d'abeille ou de guêpe ou encore avez des allergies.
- Présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie ou des reins.
- Êtes sous dialyse.
- Êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau»).
- Suivez un régime hyposodé.
- Prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec MYLAN-LISINOPRIL n'est pas recommandée.

- Prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par «SARTAN».
- Recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate sodique).
- Prenez des médicaments tels que :
 - o Tensirolimus et évérolimus (utilisés pour le traitement du cancer),
 - o Sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet après une greffe d'organe).

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, comme MYLAN-LISINOPRIL avec ces types de médicaments pourrait accroître vos risques de présenter une réaction allergique (oedème de Quincke).

Votre médecin pourrait évaluer votre fonction rénale, votre tension artérielle et la quantité d'électrolytes (p. ex. potassium) dans votre sang à intervalles réguliers.

Vous pourriez développer une sensibilité au soleil en prenant MYLAN-LISINOPRIL. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous allez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, assurez-vous d'informer votre médecin ou dentiste que vous prenez MYLAN-LISINOPRIL.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à MYLAN-LISINOPRIL. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les suppléments de vitamines et de minéraux et ceux d'origine naturelle, ou les traitements de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec MYLAN-LISINOPRIL :

- Médicaments augmentant le taux de potassium sérique, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau »).
- Allopurinol, agent utilisé pour traiter la goutte.
- Les médicaments qui servent à traiter le diabète :
 - Insuline,
 - Antidiabétiques oraux (comme les sulfonylurées).

Il peut s'avérer nécessaire de modifier la posologie de ces types de médicaments lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec Mylan-Lisinopril.

- Temsirolimus et évérolimus (médicament pour le traitement du cancer),
- Or, utilisé pour traiter l'arthrite rhumatoïde.
- Lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques (« pilules qui éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet après une greffe d'organe.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez MYLAN-LISINOPRIL exactement comme votre médecin l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau. MYLAN-LISINOPRIL peut être pris avec ou sans aliments.

Ne cessez pas de prendre vos comprimés même si vous vous sentez bien, sauf sur indication contraire de votre médecin

Dose habituelle

Adultes

Tension artérielle élevée : La dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Insuffisance cardiaque : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour. La dose habituelle à prendre sur une longue période varie entre 5 mg et 35 mg une fois par jour.

Après une crise cardiaque : La dose initiale recommandée est de 5 mg au jour 1 et au jour 2, puis de 10 mg une fois par jour.

Enfants (6 ans ou plus)

Poids corporel situé entre 20 et 50 kg : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg. La dose maximale est de 20 mg.

Poids corporel de 50 kg ou plus : La dose initiale recommandée est de 5 mg. La dose maximale est de 40 mg.

Surdosage

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de MYLAN-LISINOPRIL, communiquez avec votre médecin, infirmière ou pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose durant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose..

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements (ou sensation de tête légère), somnolence, fatigue, maux de tête, faiblesse (perte de force)
- toux, écoulement nasal
- démangeaisons, psoriasis, douleur aux sinus, éruptions cutanées, respiration sifflante
- douleur abdominale, diarrhée, nausées, douleur à l'estomac et troubles digestifs, vomissements

- confusion, somnolence ou insomnie, perturbations de l'humeur (y compris des signes de dépression), hallucinations visuelles et/ou auditives, rêves étranges
- perturbation du goût ou de l'odorat, bouche sèche, engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils
- battements cardiaques rapides
- impuissance
- perte de cheveux
- anémie

Chez les patients présentant une tension artérielle élevée, les cas d'évanouissement sont rares. Toutefois, ces cas peuvent être plus fréquents chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque coronarienne, une chute brutale de la tension artérielle peut survenir.

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin, infirmière ou pharmacien.

MYLAN-LISINOPRIL peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<p>Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère</p> <p><i>Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout</i></p>	√		
	<p>Hausse ou baisse du taux sanguin de potassium : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général</p>		√	
Peu fréquent	<p>Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou</p> <p>Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue</p>			√
			√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Troubles du foie et du pancréas : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
Rare Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse		√	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très rare	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) : toute combinaison de démangeaisons, d'éruption cutanée, de rougeur, de vésication (apparition de bulles) et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou de douleurs aux			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de MYLAN-LISINOPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15°C et 30 °C.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

Ne prenez pas les comprimés après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Retournez tous les comprimés non utilisés de MYLAN-LISINOPRIL à votre pharmacien.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : le 19 décembre 2016

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- En ligne sur le site Web de MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- 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, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)

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

Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-LISINOPRIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le [site Web de Santé Canada](#); ou téléphonant 1-800-575-1379.
- On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca