

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ACT LISINOPRIL**

Comprimés de lisinopril, USP

Comprimés à 5, 10 et 20 mg
(de lisinopril sous forme de lisinopril dihydraté)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Actavis Pharma Company
6733 Mississauga Road, bureau 400
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 6J5

Date de révision :
Le 20 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 208042

Pr **ACT LISINOPRIL**

Comprimés de lisinopril, USP

5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

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, de l'insuffisance cardiaque congestive et à la suite d'un infarctus du myocarde chez les patients stables sur le plan hémodynamique.

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

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

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

Pharmacodynamie

Hypertension

Adultes : L'administration du lisinopril à des hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle en position debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement par le lisinopril. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertenseur s'est fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle s'est manifestée en 6 heures. Bien qu'on ait démontré qu'après l'administration des doses quotidiennes uniques recommandées, l'effet antihypertenseur persistait pendant au moins 24 heures, l'effet était plus constant et l'effet moyen

était considérablement plus prononcé dans certaines études dans lesquelles les sujets ont reçu des doses de ≥ 20 mg plutôt que des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertenseur moyen était substantiellement plus faible 24 heures après l'administration de la dose que 6 heures après. Dans certains cas, il faut 2 à 4 semaines de traitement pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

Enfants (6 à 16 ans) : Dans une étude clinique menée chez 115 enfants hypertendus de 6 à 16 ans, les patients de < 50 kg ont reçu des doses quotidiennes de lisinopril de 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg, tandis que ceux qui pesaient 50 kg ou plus ont reçu 1,25 mg, 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 de manière dose-dépendante, un effet antihypertenseur 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 mmHg 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 antihypertenseur dose-dépendant 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 des études hémodynamiques menées chez des patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'est accompagnée d'une réduction de la résistance artérielle périphérique avec peu ou pas de changement dans le débit et la fréquence cardiaques. Dans une étude où on a administré du lisinopril à 9 patients hypertendus, on a observé une augmentation non significative du débit sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne divergent en ce qui a trait à l'effet du lisinopril sur le débit de filtration glomérulaire des hypertendus dont la fonction rénale est normale, mais elles portent à croire que les modifications, le cas échéant, sont faibles.

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

Insuffisance cardiaque congestive

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

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*), l'administration de doses plus élevées de lisinopril (≤ 35 mg une fois par jour) a réduit le risque de mortalité et d'hospitalisation (paramètre combiné) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) chronique. L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, d'envergure internationale qui a évalué les effets de doses faibles, soit de 2,5 à 5,0 mg de lisinopril, comparativement à ceux de doses élevées, soit de 32,5 à 35,0 mg de lisinopril, sur les taux de mortalité et de morbidité chez des patients atteints d'ICC chronique. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des groupes à doses élevées, après répartition aléatoire. Les patients admis à l'étude ATLAS souffraient

d'une insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV selon la NYHA, avaient reçu des diurétiques pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 30 %. Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des 6 mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements standard, autres que par un inhibiteur de l'ECA, étaient autorisés pendant toute la durée de l'étude. Le suivi médian a été de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou présentant une coronaropathie instable, des arythmies ventriculaires instables, une insuffisance cardiaque congestive instable ou un trouble autre que l'insuffisance cardiaque congestive qui risquait de limiter la survie en cours d'étude. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'insuffisance cardiaque de classe III selon la NYHA, et 89 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de l'ECA. En ce qui a trait au paramètre secondaire principal (mortalité toutes causes confondues et hospitalisation toutes causes confondues), l'administration de lisinopril à doses élevées a été associée à une réduction de 11,6 % ($p = 0,002$) du risque comparativement à l'administration de faibles doses (2,5 et 5 mg). L'administration de lisinopril à doses élevées a également été associée à une réduction de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisation en raison d'un trouble cardiovasculaire ($p = 0,036$). Le nombre total d'hospitalisations imputables à l'insuffisance cardiaque par patient a été réduit de 23,2 % ($p = 0,002$).

Pharmacocinétique

Les concentrations sériques maximales de lisinopril sont atteintes environ 7 heures après l'administration orale de lisinopril, intervalle qui peut atteindre de 8 à 10 heures environ chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde récent. Les concentrations sériques décroissantes présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale représente probablement la liaison saturable du lisinopril à l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et n'est pas proportionnelle à la dose. Le lisinopril ne se lie pas à d'autres protéines sériques 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 menée chez des sujets sains âgés (≥ 65 ans), l'administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des concentrations sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique plus élevées que celles observées chez des adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, on a donné pendant 7 jours consécutifs des doses quotidiennes uniques de 5 mg de lisinopril à des volontaires sains, jeunes et âgés, et à des patients âgés atteints d'ICC. Au jour 7, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les sujets âgés sains que chez les jeunes, et encore

plus élevées chez les sujets âgés souffrant d'insuffisance cardiaque congestive.

L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque le débit de filtration glomérulaire (DGF) est < 30 mL/min (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La clairance rénale du lisinopril était plus basse chez les sujets âgés, surtout en présence d'ICC.

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

Enfants (6 à 16 ans) : La pharmacocinétique du lisinopril a été étudiée chez 29 enfants hypertendus de 6 à 16 ans qui présentaient un DGF > 30 mL/min/1,73 m². Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales de lisinopril à l'état d'équilibre ont été atteintes en 6 heures et, d'après les quantités récupérées dans les urines, le degré d'absorption était d'environ 28 %. 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 menées chez le rat indiquent que le lisinopril traverse mal la barrière hémato-encéphalique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension

ACT LISINOPRIL est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénovasculaire. On peut l'employer seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. Une grande majorité de patients (> 80 %) souffrant d'hypertension grave ont besoin d'une association thérapeutique.

Insuffisance cardiaque

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

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

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

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

Le traitement par ACT LISINOPRIL doit être réévalué après six semaines. En l'absence de

dysfonctionnement du ventricule gauche, symptomatique ou asymptomatique, le traitement par ACT LISINOPRIL peut être interrompu.

ACT LISINOPRIL ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : tension artérielle systolique < 100 mmHg, insuffisance rénale cliniquement importante ou antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu – Insuffisance rénale).

CONTRE-INDICATIONS

ACT LISINOPRIL (lisinopril) est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition; pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES de cette monographie.
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).
- Les patientes enceintes ou qui ont l'intention de le devenir, ainsi que les femmes nubiles qui n'utilisent pas de contraception adéquate (voir MISES EN GARDE, **Populations et cas particuliers, Grossesse** et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes qui allaitent (voir MISES EN GARDE, **Populations et cas particuliers, Allaitement**).
- Les patients qui prennent du sacubitril/valsartan, en raison d'une augmentation du risque d'œdème de Quincke.
- Les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui sont atteints :
 - de diabète (de type 1 ou 2);
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par un inhibiteur de l'ECA, un ARA ou un médicament contenant de l'aliskirène).
- Les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui sont atteints :
 - de diabète avec lésions des organes cibles;
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**).
- Les patients de moins de 6 ans.
- Les patients de 6 à 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

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

Œdème de Quincke

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par le lisinopril, manifestation qui peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement l'administration d'ACT LISINOPRIL et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'œdème se résorbe. Lorsque l'œdème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant. Toutefois, lorsque l'œdème touche la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de causer une obstruction des voies respiratoires, surtout dans les cas où il y a des antécédents d'interventions chirurgicales sur les voies respiratoires, il faut être prêt à administrer immédiatement un traitement d'urgence, notamment de l'adrénaline (0,5 mL, 1:1000) par voie sous-cutanée et/ou s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et soutenue des symptômes.

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

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

Les patients qui reçoivent un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) ou par activateur tissulaire du plasminogène peuvent être davantage exposés au risque d'œdème de Quincke. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez un patient qui prend déjà un inhibiteur de mTOR ou un inhibiteur de la NEP, ou vice versa. Il faut surveiller l'apparition de signes d'œdème de Quincke dès la mise en route d'un traitement par activateur tissulaire du plasminogène sous forme de perfusion (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 (ECA), 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, comprenant l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'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'inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, de diminution de la fonction rénale (comprenant l'insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie.

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 blocage est jugé nécessaire, ce traitement doit être amorcé sous la surveillance d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou peut-être encore chez les patients qui souffrent d'hypertension rénovasculaire avec hypersécrétion de rénine (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Chez les patients qui souffrent d'ICC grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie et/ou à une urémie évolutive, et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit amorcer le traitement des patients qui courent un risque d'hypotension sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. On doit également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement, et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril et/ou du diurétique. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

Chez certains patients atteints d'ICC et dont la tension artérielle est normale ou basse, l'administration de lisinopril peut entraîner une baisse plus prononcée de la tension artérielle générale. En cas d'hypotension, une diminution de la dose ou l'arrêt d'ACT LISINOPRIL pourrait se révéler nécessaire.

Neutropénie/Agranulocytose

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure de lien de cause à effet avec le lisinopril. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de collagénose avec atteinte vasculaire et de maladie rénale.

Grossesse

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué durant la grossesse, car ces agents peuvent être cause de morbidité et mortalité fœtales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Il faut cesser d'administrer ACT LISINOPRIL le plus tôt possible lorsqu'on s'aperçoit d'une grossesse.

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

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

La présence d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie doit être surveillée de près chez les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA. En cas d'oligurie, il faut s'employer à maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Une exsanguino-transfusion ou une dialyse peut être nécessaire pour corriger l'hypotension et/ou prendre la relève de la fonction rénale altérée, mais l'expérience limitée de ces méthodes ne s'est pas accompagnée d'avantages cliniques significatifs.

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

Études chez les animaux

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

L'administration de doses de lisinopril de ≤ 1 mg/kg/jour pendant toute la durée de l'organogenèse n'a pas entraîné d'effets tératogènes chez les lapines ayant reçu un supplément de solution salée. Le supplément de solution salée (solution physiologique salée au lieu d'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. Le lapin, a-t-on montré, est une espèce extrêmement sensible aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril et énalapril), les effets maternotoxiques et fœtotoxiques de ces produits se manifestant à des doses égales ou inférieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'être humain.

La toxicité du lisinopril sur le fœtus s'est manifestée chez le lapin par une augmentation des résorptions fœtales à des doses orales de 1 mg/kg/jour et par une augmentation des cas d'ossification incomplète à la plus faible dose évaluée (0,1 mg/kg/jour). L'administration d'une dose i.v. unique de 15 mg/kg de lisinopril à des lapines gravides les jours 16, 21 et 26 de la gestation a entraîné la mort du fœtus dans 88 % à 100 % des cas.

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

Allaitement

On a signalé la présence d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée durant l'allaitement.

Race

Les inhibiteurs de l'ECA causent davantage d'œdème de Quincke chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

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

L'utilisation d'IECA, y compris du lisinopril, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, 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 du myocarde aigu, le lisinopril ne doit pas être administré aux patients présentant un dysfonctionnement rénal (taux sérique de créatinine $> 177 \mu\text{mol/L}$ et/ou une protéinurie $> 500 \text{ mg/24 h}$). En cas d'apparition d'un dysfonctionnement rénal pendant le traitement par ACT LISINOPRIL (taux sérique de créatinine $> 265 \mu\text{mol/L}$ ou le double de la valeur mesurée avant le traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement.

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

Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

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

Il s'agit notamment des patients dont la tension artérielle systolique est $\leq 100 \text{ mmHg}$ ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Dans les 3 premiers jours suivant l'infarctus, la dose de médicament doit être réduite si la tension artérielle systolique se situe entre 100 et 120 mmHg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

Dans l'étude GISSI-3 portant sur des patients ayant subi un infarctus du myocarde, l'incidence d'hypotension persistante (tension artérielle systolique $< 90 \text{ mmHg}$ pendant au moins une heure) était plus élevée chez les patients traités par le lisinopril que chez ceux recevant un placebo (9,0 % c. 3,7 %).

Patients diabétiques

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

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). La suspension temporaire de l'administration de l'inhibiteur de l'ECA (pendant au moins 24 heures) a permis d'éviter ces réactions chez ces patients, mais celles-ci sont réapparues lors d'une nouvelle provocation accidentelle.

Réactions nitritoïdes – Sels d'or

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

Hyperkaliémie

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

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie (6,4 % c. 3,5 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement en raison d'hyperkaliémie

se chiffrait à 0,4 % dans le cas des doses élevées, comparativement à 0,1 % dans le cas des doses faibles. Au nombre des facteurs de risque d'hyperkaliémie, citons l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) et/ou de substituts de sel contenant du potassium (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Sténose valvulaire, myocardiopathie hypertrophique

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

ACT LISINOPRIL doit être administré avec prudence chez ces patients.

Chirurgie/anesthésie

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

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

Toux

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

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

Enfants (6 à 16 ans)

Les effets antihypertenseurs du lisinopril ont été établis chez des enfants de 6 à 16 ans atteints d'hypertension. Il n'existe pas de données sur les effets du lisinopril chez les hypertendus de < 6 ans ou chez les patients dont le DGF est < 30 mL/min/1,73 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Risques professionnels

Capacité à conduire un véhicule et à utiliser des machines : Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par ACT LISINOPRIL.

Interactions médicamenteuses

Hypotension – Patients traités par des diurétiques

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

Hypotension - Patients traités par des antihypertenseurs

L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute accrue 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 inhibiteurs de l'ECA 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, d'inhibiteurs de l'ECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce traitement a été associé à une fréquence plus élevée d'hypotension grave, de diminution de la fonction rénale (comprenant l'insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie que l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA. (Voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

Suppléments potassiques, agents d'épargne potassique ou succédanés de sel à base de potassium et autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuire une hausse du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant

augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et avec prudence et sous surveillance fréquente des taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. On devrait aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.

Agents entraînant la libération de rénine

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

Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Chez certains insuffisants rénaux, l'administration concomitante de lisinopril et d'AINS peut aggraver l'insuffisance rénale.

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

Sels de lithium

Comme dans le cas d'autres médicaments qui entraînent une élimination du sodium, il se peut que l'élimination du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller les taux sériques de lithium de près si l'on administre des sels de lithium au patient.

Or

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

Antidiabétiques

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

Médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'œdème de Quincke

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'inhibiteurs de mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) ou d'activateur tissulaire du plasminogène peut augmenter le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études contrôlées menés chez 3269 patients dont 2633 étaient atteints d'hypertension et 636 d'insuffisance cardiaque congestive (exclusion faite des patients atteints d'ICC qui participaient à l'étude ATLAS) (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), les effets cliniques indésirables les plus fréquents ont été les suivants : étourdissements (4,4 %), céphalées (5,6 %), asthénie/fatigue (2,7 %), diarrhée (1,8 %) et toux (3,0 %), tous plus fréquents qu'avec le placebo. Une interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 5,9 % des patients.

Les données comparatives sur les effets indésirables survenus chez les hypertendus et les patients atteints d'ICC traités par le lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées figurent dans le tableau I ci-dessous.

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés

Tableau I — Incidence des effets indésirables chez les patients traités par le lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées

		Hypertension n = 2633 patients (%)	Insuffisance cardiaque congestive n = 636 patients (%)
Cardiovasculaires	Hypotension	0,8	5,2
	Effets orthostatiques	0,9	1,3
	Douleur thoracique	1,1	7,4
	Angine de poitrine	0,3	3,8
	Œdème	0,6	2,5
	Palpitations	0,8	1,9
	Dysrythmies	0,5	0,6
Gastro-intestinaux	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
	Flatulence	0,3	0,5
Système nerveux	Étourdissements	4,4	14,2
	Céphalées	5,6	4,6
	Paresthésie	0,5	2,8
	Dépression	0,7	1,1
	Somnolence	0,8	0,6
	Insomnie	0,3	2,4
	Vertiges	0,2	0,2
Respiratoires	Toux	3,0	6,4
	Dyspnée	0,4	7,4
	Orthopnée	0,1	0,9
Dermatologiques	Éruptions cutanées	1,0	5,0
	Prurit	0,5	1,4

Musculosquelettiques	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Lombalgies	0,5	1,7
	Douleur aux jambes	0,1	1,3
	Douleur aux épaules	0,2	0,8
Autres	Asthénie/fatigue	2,7	7,1
	Vue brouillée	0,3	1,1
	Fièvre	0,3	1,1
	Bouffées de chaleur	0,3	0,3
	Goutte	0,2	1,7
	Baisse de la libido	0,2	0,2
	Malaise	0,3	1,1

Œdème de Quincke

On a rapporté des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités par le lisinopril (0,1 %). Dans de très rares cas, on a rapporté un angio-œdème intestinal (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

Hypotension

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

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

Comme l'a montré l'essai ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg) plutôt que faibles (≤ 5 mg) peut prédisposer les patients à l'apparition de symptômes liés à l'hypotension, notamment les étourdissements (18,9 % c. 12,1 %), la syncope (7,0 % c. 5,1 %) et l'hypotension (10,8 % c. 6,7 %). Ces manifestations ont pu être traitées et ont rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement consécutif à l'administration de doses élevées et de doses faibles se chiffrait à respectivement 0,3 % et 0 % (étourdissements), 0,8 % et 0,6 % (hypotension) et 0,3 % et 0,3 % (syncope).

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

Dans le cadre d'une étude ouverte et contrôlée regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu (étude GISSI-3; voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu) et au cours duquel on a comparé le lisinopril seul à la

nitroglycérine transdermique, à l'association lisinopril et nitroglycérine transdermique, et à un témoin (aucun traitement), les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées à l'hôpital ont été les suivantes :

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

Enfants (6 à 16 ans)

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

Résultats des épreuves de laboratoire

Électrolytes sériques

Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie)

Créatinine, azote uréique du sang

On a noté une légère hausse des taux d'azote uréique du sang et de créatinine sérique, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 % et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités par le lisinopril seul. Les augmentations étaient plus fréquentes

avec l'administration concomitante d'un diurétique et dans les cas de sténose artérielle rénale (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale). On a noté un accroissement réversible des taux d'azote uréique du sang (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %) chez environ 12,0 % des patients atteints d'ICC prenant de 2,5 à 20 mg de lisinopril et recevant un traitement diurétique concomitant. Souvent, ces problèmes se sont réglés avec la diminution de la dose du diurétique.

Comme l'a montré l'essai ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg) plutôt que faibles (≤ 5 mg) peut prédisposer les patients à une augmentation du taux sérique de créatinine (9,9 % c. 7,0 %). Cette manifestation a pu être traitée et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait à respectivement 0,3 % et 0,4 % dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

Hématologie

De fréquents cas de réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réduction moyenne d'environ 0,9 g % et 0,6 vol %, respectivement) ont été observés chez des patients traités par le lisinopril, mais rares ont été ceux d'importance clinique en l'absence d'autres causes d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

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

Fonction hépatique

Des cas de hausses des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont été observés (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Arrêts du traitement

Globalement, 1,0 % des patients ont dû mettre fin au traitement en raison d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, surtout de hausses de l'azote uréique du sang (0,8 %), de la créatinine sérique (0,1 %) et du potassium sérique (0,1 %).

Effets indésirables du médicament signalés durant la pharmacovigilance

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Très rares : Agranulocytose, anémie, dépression médullaire osseuse, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE, Neutropénie/Agranulocytose), leucopénie, thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE, Hyperkaliémie)

Rares : Hyponatrémie

Très rares : Hypoglycémie (voir MISES EN GARDE, Patients diabétiques)

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées

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

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs

Troubles cardiaques et vasculaires

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

Peu fréquents : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux possiblement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque [voir MISES EN GARDE, Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu], palpitations, tachycardie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux

Peu fréquents : Rhinite

Très rares : Bronchospasme, sinusite

Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, vomissements

Peu fréquents : Douleur abdominale, nausée, troubles digestifs

Rares : Sécheresse buccale

Très rares : Œdème de Quincke intestinal (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème de Quincke), pancréatite

Troubles hépatobiliaires

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

d'insuffisance hépatique).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents : Éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/œdème de Quincke : œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke)

Rares : Alopécie, psoriasis, urticaire

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

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

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal

Rares : Insuffisance rénale aiguë, urémie

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

Trouble de la reproduction et troubles mammaires

Peu fréquents : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'administration

Peu fréquents : Asthénie, fatigue

Résultats des analyses

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

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

Les symptômes de surdosage incluent l'hypotension, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients victimes de surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à accélérer l'élimination. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse de soluté

physiologique salin. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane). On doit enfin mesurer fréquemment les taux sériques d'électrolytes et de créatinine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertenseur peut s'atténuer vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent, cet émoussement s'observe 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, afin de déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. En cas contraire, on doit envisager d'augmenter la dose. La dose maximale employée au cours d'études cliniques contrôlées de longue durée a été de 80 mg par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec ACT LISINOPRIL seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. On a démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide avait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se peut que l'on puisse diminuer la dose d'ACT LISINOPRIL.

Patients sous diurétiques

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale d'ACT LISINOPRIL chez les patients hypertendus prenant déjà un diurétique. Afin de réduire le risque d'hypotension, on recommande d'interrompre si possible l'administration du diurétique 2 ou 3 jours avant d'amorcer le traitement par ACT LISINOPRIL (voir MISES EN GARDE). La posologie d'ACT LISINOPRIL doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec ACT LISINOPRIL seul, on peut reprendre l'administration du diurétique comme on le décrit ci-dessus.

Si on ne peut arrêter l'administration du diurétique, on devrait administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul sous surveillance médicale pendant ≥ 2 heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée pendant ≥ 1 heure additionnelle (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

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

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

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

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans)

En général, la réponse de la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et plus âgés qui prenaient des doses semblables de lisinopril. Les études pharmacocinétiques indiquent toutefois que les concentrations sanguines maximales de lisinopril et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus élevées chez les patients âgés, si bien que l'ajustement de la posologie doit être faite avec prudence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypertension rénovasculaire

Il se peut que certains patients qui présentent une hypertension rénovasculaire, en particulier ceux qui ont une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle sur rein unique, soient exposés à un risque plus élevé d'hypotension grave et d'insuffisance rénale après la première dose d'ACT LISINOPRIL. On recommande donc d'amorcer le traitement à une dose plus faible (2,5 ou 5 mg), sous étroite surveillance médicale. On peut ensuite ajuster la posologie prudemment en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Insuffisance cardiaque congestive

ACT LISINOPRIL doit être administré en association avec un diurétique et lorsque approprié, un dérivé digitalique. Le traitement doit être amorcé sous surveillance médicale stricte, habituellement

à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être vérifiées avant et durant le traitement par ACT LISINOPRIL, car on a signalé des cas d'hypotension grave, et plus rarement, d'insuffisance rénale subséquente (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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

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

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

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

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

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

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

La fonction rénale doit être évaluée avant et durant le traitement par ACT LISINOPRIL (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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

cardiaque congestive).

ACT LISINOPRIL est compatible avec la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse.

Enfants (6 à 16 ans)

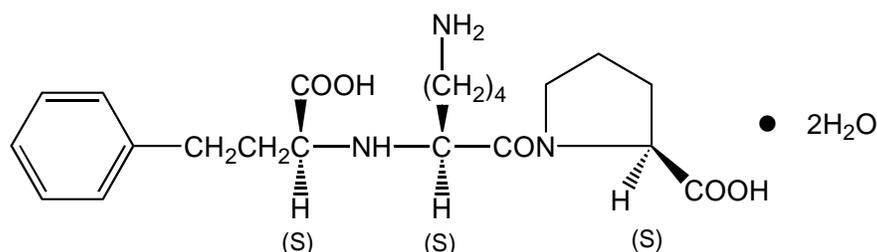
Chez les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients de 20 à < 50 kg et de 5 mg chez les patients de ≥ 50 kg. ACT LISINOPRIL est administré une 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 de 20 à < 50 kg et de 40 mg chez les patients de ≥ 50 kg (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

ACT LISINOPRIL n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les patients ayant un DGF < 30 mL/min/1,73 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Lisinopril
Nom chimique :	1-[N ² -[(S)-1-Carboxy-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-proline dihydratée
Formule moléculaire :	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ • 2H ₂ O
Masse moléculaire :	441,52 g/mol
Formule développée :	



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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ACT LISINOPRIL à 5 mg se présente sous la forme de comprimés roses, ronds, biconvexes, portant d'un côté les marques « L » et « 5 » de part et d'autre de la rainure, et de l'autre, le symbole «  ».

ACT LISINOPRIL à 10 mg se présente sous la forme de comprimés roses, ronds, biconvexes, portant d'un côté les marques « L » et « 10 » de part et d'autre de la rainure, et de l'autre, le symbole «  ».

ACT LISINOPRIL à 20 mg se présente sous la forme de comprimés roses, ronds, biconvexes, portant d'un côté les marques « L » et « 20 » de part et d'autre de la rainure, et de l'autre, le symbole «  ».

Composition

Chaque comprimé contient 5 mg, 10 mg ou 20 mg de lisinopril sous forme de lisinopril dihydraté comme ingrédient actif, et les ingrédients non médicinaux suivants : hydrogénophosphate de calcium dihydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol, amidon prégélifié et oxyde de fer rouge.

Conditionnement

Les comprimés ACT LISINOPRIL sont offerts en flacons de 100 à 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Le tableau II ci-dessous présente les paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de lisinopril à 20 mg — ACT LISINOPRIL et Zestril[®] (produit de référence canadien) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée comparant deux traitements administrés à l'insu selon deux séquences lors de deux périodes chez des volontaires sains ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des composés alors qu'ils étaient à jeun.

Tableau II— Données de biodisponibilité comparative (non corrigées en fonction de la puissance) des comprimés ACT LISINOPRIL (lisinopril) à 20 mg et des comprimés Zestril[®] à 20 mg

<p style="text-align: center;">Lisinopril (1 × 20 mg) De données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre*	Produit testé[†]	Produit de référence[‡]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1127,64 1194,75 (33)	1076,48 1120,01 (30)	104,75	96,54 – 113,66
C _{max} (ng/mL)	79,52 85,48 (37)	76,59 81,18 (37)	103,83	94,92 – 113,56
t _{max} [§] (h)	6,16 (17)	6,19 (20)		

[†] Comprimés ACT LISINOPRIL à 20 mg (Actavis Pharma Company).

[‡] Les comprimés Zestril[®] à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.) ont été fabriqués et achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

* En raison de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible de calculer précisément les paramètres ASC₁ et t_{1/2}.

PHARMACOLOGIE

Mode d'action

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

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

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

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/Souche	Nombre d'animaux / groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité antihypertensive sur l'hypertension rénale chez le chien (dose unique)	Chien bâtard	3	<i>p.o.</i>	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : lisinopril seul : réduction de 5 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement. Lisinopril + HCTZ : réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement.

Étude	Espèce/Souche	Nombre d'animaux / groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez le rat sous régime hyposodé	Rat mâle Sprague/Dawley	5	<i>p.o.</i>	0,03-3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 3 mg/kg. Effet soutenu pendant 4 jours.
Activité antihypertensive chez des rats souffrant d'hypertension rénovasculaire par sténose bilatérale (Grollman) (doses uniques)	Rat mâle Sprague/Dawley	6 - 7	<i>p.o.</i>	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement, et effet antihypertenseur d'une durée d'au moins 24 heures.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu, avec ou sans hydrochlorothiazide	Rat SH	3 - 6	<i>p.o.</i>	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg jour pendant 3 jours	Augmentation de l'activité hypotensive pendant 3-5 jours. Deux heures après l'administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mmHg. En association avec l'HCTZ, la tension artérielle moyenne a été réduite de 202 à 132 mmHg.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu (dose unique)	Rat SH	3 - 9	<i>p.o.</i> et <i>i.v.</i>	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312-5 mg/kg <i>p.o.</i> . Baisse prononcée à 20 mg/kg <i>p.o.</i> et à 0,1 mg/kg <i>i.v.</i> , avec réduction d'importance statistique à presque tous les intervalles de temps entre ½ heure et 18 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de DL₅₀

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (g/kg)
Orale	Souris	Mâle	> 20
	Souris	Femelle	> 20

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (g/kg)
	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 : Chez la souris, l'administration orale a entraîné une baisse d'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe de toxicité n'est apparu chez le rat après l'administration orale. Les chiens ayant reçu 6 g/kg ont présenté une diarrhée passagère et une hausse de l'azote uréique sérique. Chez la souris, l'administration intraveineuse a provoqué une bradypnée, de l'ataxie, des convulsions cloniques, une exophtalmie et des tremblements. L'administration intrapéritonéale a entraîné de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10) chez le rat. Aucun signe de toxicité ni mortalité ne sont survenus chez les mâles.

Toxicologie subaiguë ou chronique

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, baisses de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids du cœur chez les rates.
Rat	3 mois avec interruption de 1 mois	25 F + 25 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution du poids du cœur (7 % à 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 % à 14 % chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux.
Rat	1 an avec interruption de 6 mois	25 F + 25 M	orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse du poids du cœur; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la néphrite interstitielle focale.

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

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	3 mois avec interruption de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 % à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg : augmentation de l'incidence de foyers basophiles niveau des tubes rénaux et de foyers nécrotiques de la muqueuse glandulaire de l'estomac. L'augmentation de l'incidence de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	orale	30, 60 30, 60 (dans du soluté physiologique salin)	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis de prévenir la réduction du gain pondéral et l'élévation de l'azote uréique sérique observées à 30 et à 60 mg. Aux doses de 30 et 60 mg, l'administration de soluté physiologique complémentaire a freiné la diminution du poids du cœur chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter les modifications rénales relevées dans cette étude aux doses de 30 et 60 mg et résultant d'un régime hyposodé (dégénérescence des tubes rénaux et basophilie au niveau des tubes rénaux). De légères érosions gastriques et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des 30 rats aux doses de 30 et 60 mg. Ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu les mêmes doses, mais avec du soluté physiologique en plus; toutefois, en raison de la faible fréquence de cette modification — qui a aussi été observée à l'occasion chez des animaux non traités — le lien entre cette amélioration et l'administration de soluté physiologique est incertain.
Rat	5 jours et 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	Augmentation de la consommation de soluté physiologique à 2 % pendant le traitement chez les animaux ayant reçu la dose de 5 mg, et du 2 ^e au 4 ^e jour après le traitement chez ceux qui avaient reçu la dose de 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	orale	3, 10, 30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez 1 des 6 chiens.

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	3 mois avec interruption de 1 mois	5 F + 5 M	orale	3, 10, 30	À 10 mg, baisse de la concentration d'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée de l'azote uréique et de la créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le tout lié à une urémie. À 30 mg, hausse de l'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse du sodium (à 4 mEq/L) et du chlorure sériques (à 3 mEq/mL). À 10 et 30 mg, baisse du poids moyen du cœur (13 % à 15 %).
Chien	1 an avec interruption de 6 mois	5 F + 5 M	orale	3, 5, 15	À 15 mg, hausse de l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). À toutes les doses, baisse du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/mL) et augmentation du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/mL).
Chien	18 jours	3 F + 3 M	orale	60/90 avec ou sans soluté physiologique salin	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter l'augmentation de l'azote uréique sérique chez les chiens ayant reçu 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	Baisse de la tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez les chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de soluté physiologique (25 mL/kg 1 heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/mL) et une baisse du chlorure sérique (en moyenne à 0,4 mEq/mL) tant chez les chiens ayant reçu le soluté physiologique que chez les animaux qui n'en avaient pas reçu.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus, hausse de l'azote uréique sanguin, baisse de la densité de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mortalité. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubes rénaux distaux et une dégénérescence grasseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet lié au médicament à 3 mg.

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	<p>Témoin 5 F + 5 M 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 F + 3 M 100 mg/kg/jour 8 F + 8 M</p> <p>Rétablissement témoin 2 F + 2 M 100 mg/kg/jour 5 F + 5 M</p>	orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général. Un des 6 chiens ayant reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état général. À 10 mg ou plus, on a observé une hausse de l'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux 2 niveaux posologiques les plus élevés. Les changements sont réversibles, car seule une légère dilatation des tubules rénaux était présente chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec ou sans soluté physiologique et salin	Une basophilie et une dilatation tubulaires rénales (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après 6 et 13 doses chez des lapins qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique complémentaire. Les mêmes lésions rénales ont également été observées chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses ainsi que du soluté physiologique. Une élévation de l'azote uréique sérique, de la créatinine et du potassium a été observée chez un lapin qui n'avait bu que très peu de soluté physiologique. Une augmentation de ces paramètres a été observée chez des animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

Tératologie

Espèce	Nombre d'animaux / groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée du traitement	Résultats
Souris	25	100, 300, 1000 1000 avec soluté physiologique	orale	Jour 6 au jour 15 de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique (aucune hausse de l'azote uréique du sang).
Rat	35	30, 100, 300 300 soluté physiologique	orale	Jour 6 au jour 17 de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 ^e semaine du postpartum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans soluté physiologique, et à la 6 ^e semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu du soluté physiologique. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 ^e semaine chez les mâles et chez les femelles à la dose de 300 mg, avec ou sans soluté physiologique.
Lapine (Nouvelle-Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 avec soluté physiologiques pour tous les groupes	orale	Jour 6 au jour 18 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. À toutes les doses, hausse de l'incidence d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges des pattes avant, os pelviens, astragale et/ou calcanéum) considérée comme un effet fœtotoxique. À 1 mg, une lapine a présenté une forte incidence de résorptions.
Lapine (Nouvelle-Zélande)	18	0,031, 0,125, 0,5	orale	Jour 6 au jour 18 de la gestation	Aucune fœtotoxicité ni embryotoxicité N, ont été observées à des doses maternotoxiques. À 0,125 mg et 0,5 mg, on a observé une mortalité maternelle, une diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, la dose de 0,5 mg a entraîné une diminution du sodium et du chlorure sériques et une distension diffuse des tubes contournés distaux ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale.

Études sur la fécondité, la dernière phase de la gestation, l'allaitement et le développement postnatal

Espèce	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Durée du traitement	Résultats
Rat	24 F & 24 M	orale	30, 100, 300 avec soluté physiologique	Mâles, 78 jours avant l'accouplement et femelles, 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation.	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas reçu de soluté physiologique complémentaire, et durant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Aucun effet tératogène ni effet sur la fécondité n'a été observé. Augmentation de la mortalité chez les ratons F ₁ (3 % à 8 % par rapport à 1 % dans le groupe témoin), du jour 1 au jour 7 du postpartum dans les groupes ayant reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans soluté physiologique). Diminution du poids moyen des ratons F ₁ (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) le premier jour du postpartum dans tous les groupes n'ayant pas reçu de soluté physiologique.
Rat	20 F	orale	30, 100, 300 avec soluté physiologique	Du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 postpartum.	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % par rapport à 0 % dans le groupe témoin) chez les ratons du jour 2 au jour 7 du postpartum. Au jour 21 du postpartum, on a observé une diminution du poids des ratons (poids de 8 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans soluté physiologique. Aucun effet n'a été observé chez les groupes qui avaient reçu du soluté physiologique. Le développement postnatal n'a pas été affecté.

Études de génotoxicité

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
Mutagenèse			
Mutagène microbienne avec ou sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	≤ 2000 µg/boîte de Petri ≤ 10 mg/boîte de Petri	Pouvoir mutagène : négatif
Mutagenèse <i>in vitro</i> de cellules de mammifère V-79, avec ou sans activation métabolique	Cellules pulmonaires du hamster chinois	≤ 10 mM (4,42 mg/mL)	Pouvoir mutagène : négatif
Altération de l'ADN			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocytes de rat	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction de bris de l'ADN simple brin : négatif
Aberrations chromosomiques			
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> , avec ou sans activation métabolique	Cellules ovariennes du hamster chinois	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction d'aberrations chromosomiques : négatif
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	≤ 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

Études de cancérogénicité

Espèce	Durée de l'étude	Nombre d'animaux / groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris Cri:CD-1 (ICR) BR	92 semaines	50 F + 50 M	orale	15, 45, 135	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles ayant reçu la dose de 135 mg. On a également observé une augmentation de l'incidence de néphrites chroniques graves chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats Cri:CD (SD)BR	105 semaines	50 F + 50 M	orale	10, 30, 90	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. Une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) a été observée durant les 67 premières semaines de l'étude chez les rats mâles traités par le médicament. Les formations sacciformes au niveau des vaisseaux rétiniens à l semaine 100 étaient plus fréquentes chez les rats ayant reçu 30 ou 90 mg que chez les animaux témoins. Une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubes rénaux a été observée à la fin de l'étude chez les mâles traités par le médicament (d'après une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, ce changement chez les mâles ne se produit pas à la dose de 1 mg). Une hausse de la fréquence de néphrites chroniques a été observée chez les femelles ayant reçu le médicament (d'après une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, la dose sans effet se chiffre à 10 mg).

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 reninangiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985;37:342-351.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, Lewis GRJ, Maranhao MFL, Myburgh DP, Schuster P, Sialer S, Simon H, Stephens JD, Watson RDS.
Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: A multicenter study. *J Card Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
7. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K.
Lisinopril: dose-peak effect relationship in essential hypertension.
Br J Clin. Pharmacol 1988;25:533-538.
8. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH.
Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521.
Progress in Pharmacol 1984;5:93-105.
9. Donohue JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD.

- Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment.
Am J Med 1988;85(Suppl 3B):31-34.
10. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A, Rouleau JL, Fisher MB, Pigeon J, Rush JE.
Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure.
J Am Coll Cardiol 1989;13(6):1240-1246.
 11. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza ell'Infarto Miocardico.
GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115-1122.
 12. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P.
Lisinopril in elderly patients with hypertension. J Card Pharmacol 1987;9(Suppl 3) S69-S71.
 13. Massie BM, Cleland GFJ, Armstrong PW, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L, for the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial investigators.
Regional differences in the characteristics and treatment of patients participating in an international heart failure trial. Journal of Cardiac Failure 1998;4:3-8.
 14. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL.
Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521.
Br J Clin Pharmacol 1982;14:347-355.
 15. Myers MG, Carruthers SG, Leenen FHH, Haynes RB.
Recommendations from the Canadian Hypertension Society Consensus Conference on the pharmacologic treatment of hypertension.
CMAJ 1989;140:1141-1146.
 16. Powers ER, Chiaramida A, DeMaria AN, Giles TD, Hackshaw B, Hart W, Haugland M, Johnston R, Katz R, Kirlin P, McCall M, Mohiuddin S, Rich S, Sullivan JM, Wolfson P and Co-investigators.
A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. J Card Pharmacol 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
 17. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD.
Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1984;53(1):116-119.
 18. Monographie de Zestril[®] (comprimés de lisinopril, USP). AstraZeneca Canada Inc. N^o de contrôle : 202914. Date de révision : 26 mai 2017.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr^rACT LISINOPRIL
(Comprimés de lisinopril, USP)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ACT LISINOPRIL et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ACT LISINOPRIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit ACT 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. ACT LISINOPRIL ralentit le processus d'affaiblissement du cœur.

Les effets de ce médicament :

ACT LISINOPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « **PRIL** ».

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important que vous continuiez à prendre ACT LISINOPRIL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

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

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

Ne prenez pas ACT LISINOPRIL :

- Si vous êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicinal de la préparation.
- Si vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue. Cette réaction se manifeste par des démangeaisons, de l'urticaire, des étourdissements, une 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. Si cela vous est déjà arrivé, mentionnez-le à votre médecin, à une infirmière ou à votre pharmacien.
- Si vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire, ce qui veut dire que vous êtes exposé à un plus grand risque de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux. Cette maladie peut être déclenchée par différents

facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire.

- Si vous prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), car la prise concomitante d'ACT LISINOPRIL entraînerait alors une augmentation du risque de réaction allergique grave susceptible de causer une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke).
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise d'ACT LISINOPRIL pendant la grossesse peut nuire au votre fœtus, et même causer sa mort.
- Si vous allaitez. ACT LISINOPRIL passe dans le lait maternel.
- Vous prenez un antihypertenseur contenant de l'aliskirène (comme Rasilez) et
 - vous êtes diabétique
 - vous avez une maladie rénale
 - votre taux de potassium sanguin est élevé
 - vous souffrez d'insuffisance cardiaque accompagnée d'hypotension
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour le traitement de la tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et
 - vous souffrez de diabète avec lésion des organes cibles
 - vous avez une maladie rénale
 - votre taux de potassium sanguin est élevé
 - vous souffrez d'insuffisance cardiaque accompagnée d'hypotension

On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « **SARTAN** ».

- 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.

L'ingrédient médicinal est :

Le lisinopril dihydraté.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol, amidon prégélifié et oxyde de fer rouge.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés ACT LISINOPRIL sont offerts en teneurs de 5 mg, 10 mg et 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

On ne doit pas administrer ACT LISINOPRIL pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant votre traitement par ACT LISINOPRIL, cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien.

AVANT de commencer à prendre ACT LISINOPRIL, mentionnez à votre médecin, à une infirmière ou à votre pharmacien si :

- vous avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- vous avez récemment reçu ou allez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous êtes sous dialyse;
- vous êtes déshydraté, vous souffrez de vomissements ou de diarrhée excessifs, ou vous transpirez beaucoup;
- vous prenez a) un substitut de sel qui contient du potassium, b) des suppléments de potassium ou c) un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner);
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association de ce type de médicament avec ACT LISINOPRIL n'est pas recommandée.
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « **SARTAN** »;
- vous recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate sodique)
- vous recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate sodique);
- vous prenez des médicaments tels que :
 - le tamsulosin ou l'évérolimus (utilisés pour le traitement du cancer)
 - le sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet du greffon après une transplantation)
 - un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels qu'ACT LISINOPRIL, avec ces types de médicaments pourrait accroître vos risques de présenter une réaction allergique (œdème de Quincke).

Il se pourrait que votre médecin vérifie votre fonction rénale, votre tension artérielle et la quantité d'électrolytes (p. ex. potassium) contenus dans votre sang à intervalles réguliers.

Vous pourriez développer une sensibilité au soleil pendant le traitement par ACT LISINOPRIL. Il vous faudra donc limiter votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, n'oubliez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez ACT LISINOPRIL.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Étant donné que des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire pendant le traitement — surtout après la première dose ou après une augmentation de la posologie —, attendez de savoir comment vous réagissez à ACT LISINOPRIL avant d'effectuer des tâches susceptibles d'exiger une attention particulière.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ACT LISINOPRIL :

- Les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner).
- L'allopurinol, un agent utilisé pour traiter la goutte.
- Les médicaments pour le traitement du diabète, tels que :
 - l'insuline
 - les antidiabétiques oraux (p. ex. les sulfonurées)

Il se peut que la dose de ces médicaments doive être modifiée s'ils sont pris en concomitance avec ACT LISINOPRIL.

- Tamsulosin et évérolimus (médicament pour le traitement du cancer).
- Les sels d'or, utilisés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- Le lithium, utilisé pour soigner le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. : ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Les antihypertenseurs, notamment les diurétiques (médicaments qui font uriner), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- Le sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet du greffon après une transplantation.
- L'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), que l'on emploie pour dissoudre les caillots sanguins qui se sont formés dans les vaisseaux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

Ne cessez pas de prendre vos comprimés même si vous vous sentez bien, à moins d'indication contraire de la part 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 habituellement 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 habituellement recommandée est de 5 mg le jour 1 et le jour 2, puis de 10 mg une fois par jour.

Enfants (6 ans ou plus)

Entre 20 et 50 kg : La dose initiale recommandée est de 2,5 mg. La dose maximale est de 20 mg.

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

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés ACT LISINOPRIL, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- 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, l'évanouissement peut être plus fréquent 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 ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

ACT LISINOPRIL peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et il en 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	
	Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement		
Fréquent	Hypotension : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peuvent survenir lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout.		√	
	Hausse du taux de potassium dans le sang : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		√	

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
		Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement	
Peu fréquent	Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
	Troubles rénaux : Changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue.		√	
	Troubles du foie et du pancréas : Jaunissement de la peau ou 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 grippaux.		√	

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
		Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement	
Très rare	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : Toute combinaison d'éruption cutanée qui démange, de rougeur, de cloques et de desquamation touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, s'accompagnant de fièvre, de frissons, d'un mal de tête, de toux, de courbatures ou de douleur articulaire.			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez ACT LISINOPRIL hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C dans un récipient hermétiquement fermé, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, ainsi que de l'humidité régnant dans des endroits comme la salle de bain ou la cuisine. Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Retournez tous les comprimés non utilisés d'ACT LISINOPRIL à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Actavis Pharma Company, au : 1-866-254-6111.

Ce feuillet de renseignements a été rédigé Actavis Pharma Company.

Dernière révision : 20 septembre 2017.