

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT****PR APO-LISINOPRIL****(comprimés de lisinopril USP)****Comprimés à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg****Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9**

*Numéro de contrôle de la présentation : 208515*

**DATE OF RÉVISION :  
21 septembre 2017**

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>PR</sup>APO-LISINOPRIL

(comprimés de lisinopril USP)

Comprimés à 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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 stimule l'activité de la rénine plasmatique (en raison de la perte du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution entraîne une légère hausse du taux sérique de potassium. Chez les patients traités avec lisinopril et un diurétique thiazidique, on n'a observé aucune modification des taux sérique de potassium (voir PRÉCAUTIONS).

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

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

### Pharmacodynamique

#### Hypertension

*Adultes:* L'administration de lisinopril à des hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle en position debout et couchée. On n'a pas observé de hausse rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement par APO-LISINOPRIL. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle se manifeste en 6 heures. Bien qu'on ait démontré qu'après l'administration des doses quotidiennes uniques recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus prononcé dans certaines études avec des doses de  $\geq 20$  mg qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes

les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen était beaucoup plus faible 24 heures après la dose que 6 heures après la dose. Dans certains cas, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

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

*Adultes* : Au cours d'études hémodynamiques auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'est accompagnée d'une baisse 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 APO-LISINOPRIL à 9 patients hypertendus, on a observé une augmentation non significative du débit sanguin rénal moyen. Les données provenant de plusieurs petites études ne sont pas constantes quant à l'effet d'APO-LISINOPRIL sur le taux de filtration glomérulaire des hypertendus dont la fonction rénale est normale, mais portent à croire que les modifications, le cas échéant, sont de peu d'importance. Lorsque lisinopril est administré avec des diurétiques thiazidiques, son effet antihypertensif est plus ou moins additif.

#### Insuffisance cardiaque congestive

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

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*), l'administration de doses plus élevées 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 atteints d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des six mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements standards, autres que par un inhibiteur de l'ECA, étaient autorisés pendant toute la durée de

l'étude. Le suivi médian a été de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou présentant une coronaropathie instable, des arythmies ventriculaires instables, une insuffisance cardiaque congestive instable ou un trouble autre que l'insuffisance cardiaque congestive qui risquait de limiter la survie en cours d'étude. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la NYHA, et 89 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de l'ECA. En ce qui a trait au paramètre secondaire principal (mortalité toutes causes et hospitalisation toutes causes), l'administration de lisinopril à doses élevées a été associée à une réduction de 11,6 % ( $p = 0,002$ ) du risque comparativement à l'administration de faibles doses (2,5 et 5 mg). L'administration de lisinopril à doses élevées a également été associée à une réduction de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes et d'hospitalisation en raison d'un trouble cardiovasculaire ( $p = 0,036$ ). Le nombre total d'hospitalisations imputables à l'insuffisance cardiaque par patient a été réduit de 23,2 % ( $p = 0,002$ ).

### Pharmacocinétique

Les taux sériques maximums de lisinopril sont atteints 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 taux sériques décroissants 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'ECA, et n'est pas proportionnelle à la dose. Le lisinopril ne se lie pas à des protéines sériques autres que l'ECA.

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

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

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

*Adultes:* Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés ( $\geq 65$  ans), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des taux sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique plus élevés que ceux observés 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. Les taux sériques maximums de lisinopril au jour 7 étaient supérieurs chez les sujets âgés sains par rapport aux sujets jeunes, et encore plus élevés chez les sujets âgés atteints d'ICC. La clairance rénale du lisinopril était plus basse chez les sujets âgés, surtout en présence d'ICC. L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) est  $< 30$  mL/min (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

*Enfants et adolescents (6 à 16 ans) :* Les caractéristiques pharmacocinétiques du lisinopril ont été étudiées chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un TFG  $> 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de lisinopril ont été atteintes en 6 heures et le degré d'absorption était d'environ 28 % selon les quantités récupérées dans l'urine. Ces valeurs sont

semblables à celles obtenues antérieurement chez les adultes. La valeur typique de la clairance orale du lisinopril (clairance systémique/biodisponibilité absolue) chez un enfant de 30 kg est de 10 L/h, et elle augmente en proportion de la fonction rénale. Les études sur les rats indiquent que le lisinopril traverse mal la barrière hémato-encéphalique.

### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée auprès de volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du lisinopril ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 40 mg d'APO-LISINOPRIL (un comprimé à 40 mg ou quatre comprimés à 10 mg) et de ZESTRIL (quatre comprimés à 10 mg). Les résultats corrigés en fonction de la puissance sont résumés dans le tableau suivant :

	Zestril <sup>⊛</sup> 4 x 10 mg	1 x 40 mg		4 x 10 mg	
		Apo-Lisinopril	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>◆</sup>	Apo-Lisinopril	Rapport des moyennes géométriques (%) <sup>◆</sup>
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	2 519* 2 666 (37)**	2 324* 2 444 (34)**	92,2	2 493* 2 585 (29)**	98,9
ASC <sub>I</sub> (ng•h/L)	2 563* 2 707 (36)**	2 367* 2 485 (33)**	92,3	2 537* 2 628 (29)**	99,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	181* 195 (42)**	166* 175 (37)**	91,5	181* 188 (32)**	100,0
T <sub>max</sub> (h)	6,24 (18)**	6,40 (16)**	–	6,32 (14)**	–
t <sub>1/2</sub> (h)	831 (32)**	8,35 (32)**	–	8,11 (26)**	–

\* Moyenne géométrique

\*\* Moyenne arithmétique (CV)

◆ Basé sur la moyenne des moindres carrés

⊛ Zestril (Zeneca Pharma) a été acheté dans une pharmacie de détail du Canada.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### Hypertension

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

### Insuffisance cardiaque

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

L'administration de doses élevées d'APO-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

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

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

### CONTRE-INDICATIONS

APO-LISINOPRIL (lisinopril) est contre-indiqué chez:

- Les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES de la monographie.
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).
- Les patientes qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Grossesse** et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes qui allaitent (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Allaitement**).
- Les patients qui prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke.
- Les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
  - un diabète (de type 1 ou de type 2);
  - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou

- une insuffisance cardiaque congestive avec une 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) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments 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 présentent :
  - un diabète accompagné de lésions à des organes cibles;
  - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
  - une insuffisance cardiaque congestive avec une 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 âgés entre 6 et 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

## 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 foetales. Dès qu'on constate une grossesse, il faut cesser la prise de 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 lisinopril, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement l'administration d'APO-LISINOPRIL (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 atteint la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de causer une obstruction des voies respiratoires, surtout dans les cas où il y a des antécédents d'interventions chirurgicales sur les voies respiratoires, il faut être prêt à administrer immédiatement un traitement d'urgence, notamment de l'adrénaline (0,5 mL, 1:1000) par voie sous-cutanée et/ou s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et soutenue des symptômes.

On a observé une plus grande incidence d'œdème de Quincke durant le traitement par un IECA 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 recevant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) ou un activateur tissulaire du plasminogène peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke. La prudence s'impose lorsqu'on entreprend un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur du NEP, ou vice versa. Il convient de surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après l'instauration 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 APO-LISINOPRIL, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d'APO-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 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, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une 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, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

### **Hypotension**

Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou des vomissements, ou encore chez des patients atteints d'hypertension rénovasculaire liée au taux de rénine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans les cas d'ICC grave,

s'accompagnant ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie et/ou à une urémie progressive, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, on doit amorcer le traitement des patients qui courent un risque d'hypotension sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. On doit également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement, et chaque fois qu'on augmente la dose de lisinopril et/ou du diurétique. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Si l'hypotension se manifeste, il faut coucher le patient et lui administrer une solution physiologique salée en perfusion i.v. au besoin. Une réaction d'hypotension passagère ne constitue pas en soi une contre-indication à la poursuite du traitement; on peut généralement continuer l'administration du produit sans difficulté une fois la tension artérielle rétablie, à la suite d'une expansion volémique. On doit cependant envisager l'administration de doses plus faibles d'APO-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'APO-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, une baisse additionnelle de la tension artérielle générale peut survenir avec lisinopril. Si l'hypotension survient, une diminution de la dose ou l'arrêt d'APO-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 dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de connectivites et de maladie rénale.

### **Grossesse**

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué durant la grossesse parce que ces agents peuvent être cause de morbidité et mortalité fœtales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser le plus tôt possible le traitement avec APO-LISINOPRIL.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse s'est accompagnée de problèmes foetaux et néonataux dont l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et le décès. On a également signalé la présence d'oligoamnios, probablement consécutif au déclin

de la fonction rénale du fœtus; l'oligoamnios dans ce contexte s'accompagnait de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire.

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

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

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

### Études chez les animaux

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

Le lisinopril, à des doses allant  $\leq 1$  mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute la période organogène à des lapines recevant un supplément de solution salée. Le supplément de solution salée (solution physiologique salée au lieu de l'eau du robinet) a été utilisé pour éliminer les effets maternotoxiques et permettre l'évaluation du potentiel tératogène au niveau posologique le plus élevé possible.

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

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

### **Allaitement**

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

## Race

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

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'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 prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, c.-à-d. les patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale, une sténose de l'artère rénale unilatérale au niveau d'un rein solitaire, ou une 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 prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait multiplier le risque.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris lisinopril, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, 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 µmol/L et/ou protéinurie > 500 mg/24 h). En cas d'apparition d'un dysfonctionnement rénal pendant le traitement par APO-LISINOPRIL (lisinopril) (taux sérique de créatinine > 265 µmol/L ou le double de la valeur mesurée avant le traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement.

L'utilisation d'APO-LISINOPRIL doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

### Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

L'administration de lisinopril ne doit pas être instaurée chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu qui présentent un risque de détérioration hémodynamique sérieuse après un traitement au moyen d'un vasodilatateur. Il s'agit notamment des patients dont la tension artérielle systolique est ≤100 mm Hg ou qui sont en état de choc cardiogénique.

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

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

### **Patients diabétiques**

Chez les patients diabétiques recevant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, l'équilibre glycémique doit être étroitement surveillé durant le premier mois de traitement par 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 (p. ex. 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, sensation de brûlure, oedème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager un type différent de membrane dialysante ou une classe différente d'antihypertenseur.

### **Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation**

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

### **Réactions nitritoïdes – 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 (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

### **Hyperkaliémie**

Au cours des essais cliniques portant sur l'administration de doses quotidiennes de 2,5 à 20 mg, l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) s'est manifestée chez approximativement 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients présentant une 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 ( $\leq 35$  mg), comparativement à l'administration de doses faibles ( $\leq 5$  mg), peut prédisposer les patients atteints d'ICC à l'hyperkaliémie (6,4 % vs 3,5 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à l'hyperkaliémie se chiffrait à 0,4 % et à 0,1 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles. Au nombre des facteurs de risque d'hyperkaliémie, citons l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, (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 atteints 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.

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

### **Chirurgie/anesthésie**

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

### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

Des cas d'hépatite, hépatocellulaire ou cholestatique, d'ictère et de hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement par lisinopril chez des patients avec ou sans 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 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 lisinopril éprouve des symptômes inexplicables, surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète de tests de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par lisinopril.

Il n'existe pas d'études valables chez les patients atteints d'une cirrhose et/ou d'un dysfonctionnement hépatique. On doit utiliser APO-LISINOPRIL avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes. On doit obtenir les valeurs initiales de la fonction hépatique de tels patients avant de prescrire 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 et adolescents (6 à 16 ans)

Les effets antihypertensifs du lisinopril ont été établis chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. Il n'y a pas de données sur les effets du lisinopril chez les patients hypertendus de <6 ans ou ceux dont le TFG est <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

## Risques professionnels

*Capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines* : Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par APO-LISINOPRIL.

## Interactions médicamenteuses

### Hypotension – Patients traités par des diurétiques

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

### Hypotension - Patients traités par des antihypertenseurs

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

### Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, 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, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie lorsqu'il est comparé à 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'ensuivre une hausse du taux sérique de potassium. 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 sériques de potassium, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux sériques de potassium. On devrait aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.

#### Agents entraînant la libération de rénine

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

#### Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique

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

#### 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 lisinopril peut affaiblir l'effet antihypertensif de ce dernier.

#### Sels de lithium

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

#### Or

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

#### Antidiabétiques

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

### Médicaments pouvant accroître le risque d'œdème de Quincke

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) ou un activateur tissulaire du plasminogène peut accroître le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Au cours d'études contrôlées sur 3269 patients dont 2633 cas d'hypertension et 636 cas d'ICC, à l'exclusion des patients atteints d'ICC qui participaient à l'étude ATLAS (voir MODE D'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. Il a été nécessaire d'arrêter le traitement chez 5,9 % des patients.

Les données comparatives sur les effets indésirables survenus chez les hypertendus et les patients atteints d'ICC traités par lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées, apparaissent au tableau suivant :

#### **Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés**

#### **Incidence des effets indésirables chez les patients traités par lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées**

	<b>Hypertension</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive</b>
	<b>n = 2633</b>	<b>n = 636</b>
	<b>(%)</b>	<b>(%)</b>
<b><u>CARDIOVASCULAIRES</u></b>		
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
Palpitation	0,8	1,9
Dysrythmies	0,5	0,6
<b><u>GASTRO-INTESTINAUX</u></b>		
Diarrhée	1,8	6,1
Nausées	1,9	4,9
Vomissements	1,1	2,4

	<b>Hypertension</b> <b>n = 2633</b> <b>(%)</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive</b> <b>n = 636</b> <b>(%)</b>
Dyspepsia	0,5	1,9
Anorexie	0,4	1,4
Constipation	0,2	0,8
Flatulence	0,3	0,5
<b><u>SYSTÈME NERVEUX</u></b>		
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
<b><u>RESPIRATOIRES</u></b>		
Toux	3,0	6,4
Dyspnée	0,4	7,4
Orthopnée	0,1	0,9
<b><u>DERMATOLOGIQUES</u></b>		
Éruptions cutanées	1,0	5,0
Prurit	0,5	1,4
<b><u>MUSCULO-SQUELETTIQUES</u></b>		
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
<b><u>AUTRES</u></b>		
Asthénie/fatigue	2,7	7,1

	<b>Hypertension</b> <b>n = 2633</b> <b>(%)</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive</b> <b>n = 636</b> <b>(%)</b>
Vue brouillée	0,3	1,1
Fièvre	0,3	1,1
Bouffées de chaleur	0,3	0,3
Goutte	0,2	1,7
Baisse de la libido	0,2	0,2
Malaise	0,3	1,1

### **OEdème de Quincke**

On a rapporté des cas d'oedème de Quincke chez des patients traités avec APO-LISINOPRIL (0,1 %). Dans de très rares cas, on a rapporté un œdème intestinal (voir MISES EN GARDE, Oedème de Quincke).

### **Hypotension**

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

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

### **Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu**

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

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

### Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

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

### Épreuves de laboratoire

#### Électrolytes sériques

Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie)

#### Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une légère hausse des taux d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine sérique, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 % et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités avec 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'AUS (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 soumis à un traitement diurétique concomitant. Souvent, ces problèmes se sont réglés dès la diminution de la dose du diurétique.

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

### Hématologie

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

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse, prenant la forme d'une anémie, d'une cytopénie ou d'une leucopénie, ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'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).

### Troubles hépatiques

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

### Arrêts du traitement

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

### **Expérience postcommercialisation**

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

### Troubles hématologiques et du système lymphatique

Très rares : Agranulocytose, anémie, anémie hémolytique, dépression médullaire (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 PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie)

Rares: Hyponatrémie

Très rares: Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS, Patients diabétiques)

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents: Céphalées, étourdissements

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 peut-être secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque [voir PRÉCAUTIONS, Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu]), palpitations, tachycardie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents: Toux

Peu fréquents: Rhinite

Très rares: Bronchospasme, sinusite

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: Diarrhée, vomissements

Peu fréquents: Douleur abdominale, nausées, troubles digestifs

Rares: Sécheresse buccale

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

Troubles hépato-biliaires

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

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents:	Éruptions cutanées, 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: fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité, ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent aussi se produire.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents:	Dysfonctionnement rénal
Rares:	Insuffisance rénale aiguë, urémie
Très rares:	Oligurie/anurie (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale)

Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents:	Impuissance
----------------	-------------

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu fréquents:	Asthénie, fatigue
----------------	-------------------

Résultats des analyses

Peu fréquents:	Hausse du taux sérique de créatinine, hausse de l'urée sanguine (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale), hausse du taux d'enzymes hépatiques (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique)
Rares:	Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, hausse de la bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

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

le polyacrylonitrile (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

### Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'atténuer vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. On peut évaluer cet effet en mesurant la tension artérielle juste avant la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. Sinon, on doit envisager d'augmenter la dose. La dose quotidienne maximale employée au cours d'études cliniques contrôlées de longue durée a été de 80 mg par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec 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'APO-LISINOPRIL.

### Patients traités par un diurétique

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

Si on ne peut arrêter le diurétique, on devrait administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul sous surveillance médicale pendant au moins  $\geq 2$  heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée pendant  $\geq 1$  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 devrait être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, tel que décrit au tableau suivant :

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

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

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

#### Posologie chez les personnes âgées

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 d'APO-LISINOPRIL. Les études pharmacocinétiques indiquent toutefois que le taux sanguin maximum et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps sont doublés chez les patients plus âgés de sorte que l'on devrait porter une attention particulière aux ajustements posologiques.

#### **Hypertension rénovasculaire**

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

#### **Insuffisance cardiaque congestive**

APO-LISINOPRIL doit être administré en association avec un diurétique et lorsque approprié, un dérivé digitalique. Le traitement doit être amorcé sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être vérifiées avant et durant le traitement avec APO-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 volémique 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'APO-LISINOPRIL :

- par paliers de  $\leq 10$  mg,
- à des intervalles de  $\geq 2$  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 APO-LISINOPRIL peut être institué dès les premières 24 heures après l'apparition des symptômes chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

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

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

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

L'administration doit normalement être poursuivie pendant 6 semaines. Au bout de six semaines, les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent continuer le traitement par APO-LISINOPRIL (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque congestive).

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

### **Enfants et adolescents (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 pesant de 20 à moins de  $< 50$  kg et de 5 mg chez les patients pesant  $\geq 50$  kg ou plus. APO-LISINOPRIL est administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à moins de  $< 50$  kg et de 40 mg chez les patients pesant  $\geq 50$  kg ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

Lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou ceux qui présentent un TFG  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique).

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

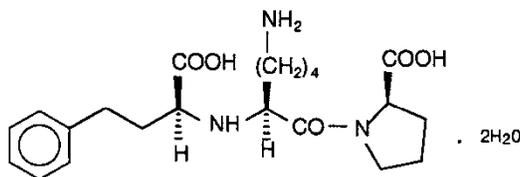
### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lisinopril

Nom chimique : (S)-1-[N<sup>2</sup>-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-L-lysyl]-L-proline dihydrate

Formule développée :

Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> • 2H<sub>2</sub>O



Masse moléculaire : 441,53 g/mol

Description : Le lisinopril est une poudre cristalline blanche qui fond à environ 160 °C avec décomposition. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

### Composition

En plus de l'ingrédient médicinal, le lisinopril, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, nuance orange, oxyde de ferrique et stéarate de zinc.

### Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

## FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

**APO-LISINOPRIL à 5 mg** : Les comprimés sont roses, ovales et biconvexes et portent l'inscription « APO » sur « L5 » sur un côté et une rainure sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

**APO-LISINOPRIL à 10 mg** : Les comprimés sont roses, ovales et biconvexes et portent l'inscription « APO » sur « L10 » sur un côté. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

**APO-LISINOPRIL à 20 mg** : Les comprimés sont rose foncé, ovales et biconvexes et portent l'inscription « APO » sur « L20 » sur un côté. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

**APO-LISINOPRIL à 40 mg** : Les comprimés sont jaunes, ronds et biconvexes et portent l'inscription « APO » sur « 40 » sur un côté. Offert en bouteilles de 100 et de 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 et de 100 comprimés.

## PHARMACOLOGIE

### Mode d'action

Étude	Espèce/Souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
Activité inhibitrice <i>in vitro</i> de l'ECA*	Plasma de porc		<i>in vitro</i>		IC <sub>50</sub> = ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>in vitro</i>		AC <sub>50</sub> = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	mâle Sprague/Dawley	8	i.v.		ID <sub>50</sub> = 2,3 (1,7-3,1) mcg/kg
Durée de l'activité inhibitrice du lisinopril sur l'ECA chez le rat**	mâle Sprague/Dawley	4	i.v.	3 et 10 mcg/kg	Durée approx. 110 minutes
Activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez le rat conscient**	Sprague/Dawley	3-5	p.o.	0.03-3.0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 minutes .
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le chien anesthésié**	Chien bâtard	6	i.v.	1-30 mcg/kg	ID <sub>50</sub> = 6,5 mcg/kg
Activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez le chien conscient**	Chien bâtard	3	p.o.	0.05-1.0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 heures

\* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au <sup>14</sup>C.

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

**Effets sur la tension artérielle**

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

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

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

**Toxicologie subaiguë ou chronique**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F+ 10 M	Orale	3,10,30	À toutes les doses, baisses de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % de la masse cardiaque chez les rates.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois	25 F+ 25 M	Orale	3,10,30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution de la masse cardiaque (7 à 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 à 14 % chez les mâles. On a noté aussi : hausse de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie tubulaire rénale focale.
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25 F+ 25 M	Orale	2,5,10,30,90 <sup>a</sup>	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la néphrite interstitielle focale.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30 F+ 30 M	Orale	3,30,300,3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg, hausse d'incidence de basophilie tubulaire rénale, et nécrose focale de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une hausse d'incidence de la basophilie tubulaire a persisté chez des rats ayant reçu 300 ou 3000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15 F+ 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'apport de sel a empêché une diminution du gain pondéral et une hausse de l'azote uréique sérique à 30 et 60 mg. Baisse de la masse cardiaque à 30 et 60 mg supprimée par apport de sel seulement chez les mâles à 30 mg. À 30 et 60 mg, changements rénaux causés par régime hyposodé (dégénérescence tubulaire rénale et basophilie tubulaire rénale) empêchés par l'apport de sel. Érosions gastriques légères ou changements nécrotiques observés chez 1 ou 2 des 30 rats ayant reçu 30 ou 60 mg. Changements non observés chez des rats ayant reçu un apport de sel à ces doses; toutefois, le lien entre l'amélioration et l'apport de sel est incertain en raison de la faible incidence de ce changement, que l'on peut aussi voir chez des animaux non traités.

<sup>a</sup> Médicament arrêté à la semaine 11; rats sacrifiés à la semaine 27.

### Toxicologie subaiguë ou chronique (suite)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	5 jours et 6 jours de rétablissement	8 M	Orale	5,300	Hausse de consommation de solution salée à 2 % pendant le traitement à 5 mg et aux jours 2 à 4 après le traitement à 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F+ 3 M	Oral	3,10,30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec intervalle de 1 mois	5 F+ 5 M	Oral	3,10,30	À 10 mg, baisse de concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée d'azote uréique et de créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le tout relié à une urémie. À 30 mg, hausse d'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse de sodium (à 4 mEq/L) et du chlorure sériques (à 3 mEq/mL). À 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque moyenne (13 à 15 %).
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5 F+ 5 M	Oral	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	Oral	60/90 avec et sans solution salée	L'apport de sel a empêché une hausse d'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 mg pendant 8 jours suivis de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F+ 4 M	i.v.	60,90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 mL/kg 1 heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/mL) et une baisse du chlorure sérique (en moyenne à 0,4 mEq/mL) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.

---

**Toxicologie subaiguë ou chronique (suite)**

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>Nombre d'animaux par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Résultats</b>
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 graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet relié au médicament à 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5 F + 5 M 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 F + 3 M 100 mg/kg/jour 8 F + 8 M Rétablissement témoin 2 F + 2 M 100 mg/kg/jour 5 F + 5 M	Orale	3,10,30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général. Un des 6 chiens ayant reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état général. À 10 mg ou plus, on a observé une hausse de l'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux 2 niveaux posologiques les plus élevés. Les changements sont réversibles, car seule une légère dilatation des tubules rénaux était présente chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Basophilie tubulaire rénale et dilatation tubulaire rénale (considérées comme séquelles de la nécrose) après 6 et 13 doses chez des lapins n'ayant pas reçu d'apport de sel. Deux lapins ayant reçu une solution salée (6 doses) présentaient la même lésion rénale. Un lapin n'a bu que très peu de solution salée et présentait une hausse de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium. Hausse de ces paramètres observée chez des animaux n'ayant pas reçu d'apport de sel après 1, 6 et 13 doses.

---

### Études tératologiques

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

---

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

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

---

## Études de génotoxicité

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

### Études de cancérogénicité

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

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL. Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertens* 1985;3:47-53.
2. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH, Feber F, Abrams WB, Gavras H, Brunner HR. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-670.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:363-368.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Feber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:461-467.
5. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR. Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985;37:342-351.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, Lewis GRJ, Maranhao MFL, Myburgh DP, Schuster P, Sialer S, Simon H, Stephens JD, Watson RDS. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: A multicenter study. *J Card Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
7. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K. Lisinopril: dose-peak effect relationship in essential hypertension. *Br J Clin. Pharmac* 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, Kirilin P, McCall M, Mohiuddin S, Rich S, Sullivan JM, Wolfson P and Co-investigators. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. *J Card Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
17. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984;53 (1):116-119.
18. Monographie de produit - ZESTRIL (lisinopril) tablets. AstraZeneca Canada Inc. date de révision: Mai 26, 2017, Numéro de contrôle # 202914.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### <sup>PR</sup>APO-LISINOPRIL (comprimés de lisinopril USP)

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

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament

Votre médecin vous a prescrit APO-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), ce qui peut entraîner un affaiblissement du cœur. APO-LISINOPRIL ralentit le processus d'affaiblissement.

#### Effets de ce médicament

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

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

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

#### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas APO-LISINOPRIL si vous :

- êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation;
- 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, l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé;
- avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique transmis par les liens familiaux. Cette maladie peut être déclenchée par différents facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une chirurgie dentaire;
- prenez ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), en raison d'un risque accru de réaction allergique grave, ce qui entraîne une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lorsqu'il est pris avec APO-LISINOPRIL;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre APO-LISINOPRIL pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort;
- allaitez. APO-LISINOPRIL passe dans le lait maternel;
- prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :

- diabète
- maladie des reins
- taux élevés de potassium
- insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament

pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :

- diabète accompagné de lésions à des organes cibles
- maladie des reins
- taux élevés de potassium
- insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle

On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, 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.

#### **Ingrédient médicamenteux**

Lisinopril dihydraté.

#### **Ingrédients non médicamenteux**

Lactose, nuance orange, oxyde de ferrique et stéarate de zinc.

#### **Formes pharmaceutiques**

APO-LISINOPRIL (comprimés de lisinopril, USP) est offert dans les teneurs suivantes : 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

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

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

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

- avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle;
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie spécifique contre les piqûres d'abeille ou de guêpe;
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes sous dialyse;
- êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
  - prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau»);
  - suivez un régime hyposodé;
  - prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec APO-LISINOPRIL n'est pas recommandée;
  - prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par «-SARTAN»;
  - recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate sodique);
  - prenez des médicaments tels que :
    - le temsirolimus et l'évérolimus (utilisés pour traiter le cancer);
    - le sirolimus (utilisé pour

- prévenir le rejet d'organe après une greffe);
- un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels qu'APO-LISINOPRIL, avec ces types de médicaments pourrait accroître vos risques de présenter une

réaction allergique (œdème de Quincke).

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

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

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

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-LISINOPRIL :

- Médicaments augmentant le taux sérique de potassium, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau»).

- Allopurinol : agent utilisé pour traiter la goutte.
- Médicaments pour traiter le diabète tels que :
  - l'insuline;
  - les médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).

Votre dose de ces types de médicaments pourrait devoir être modifiée si vous les prenez en même temps qu'APO-LISINOPRIL

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

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

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

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

**Dose****habituelle****Adultes**

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

Insuffisance cardiaque : La dose initiale 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 au jour 1 et au jour 2, puis de 10 mg une fois par jour.

**Enfants (6 ans ou plus)**

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

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

**Surdose**

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

**Dose oubliée**

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

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements (ou sensation de tête légère), somnolence, fatigue, maux de tête, faiblesse (perte de force)
- toux, écoulement nasal
- démangeaisons, psoriasis, douleur aux sinus, éruptions cutanées,

respiration sifflante

- douleur abdominale, diarrhée, nausées, douleur à l'estomac et troubles digestifs, vomissements
- confusion, somnolence ou insomnie, sautes d'humeur (y compris des signes de dépression), hallucinations visuelles et/ou auditives, rêves étranges
- perturbation du goût ou de l'odorat, bouche sèche, engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils
- battements cardiaques rapides
- impuissance
- perte de cheveux
- anémie

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

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

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

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

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	

<b>Fréquent</b>	<b>Tension artérielle basse (hypotension) :</b> étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère  Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout	√		
	<b>Hausse du taux de potassium dans le sang :</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
<b>Peu fréquent</b>	<b>Réaction allergique :</b> éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	<b>Troubles des reins :</b> changement dans la fréquence d'uriner, nausées, vomissements		√	

	nts, enflure des extrémités, fatigue			
	<b>Troubles du foie et du pancréas :</b> jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominal, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
	<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, sommolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
<b>Rare</b>	<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse		√	
	<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant		√	

	t à ceux de la grippe			
<b>Très rare</b>	<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) :</b> toute combinaison de démangeaisons, d'éruptions cutanées, de rougeur, de vésication (apparition d'ampoules) et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs aux articulations			√

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

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à la température ambiante 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas votre médicament après la date de péremption imprimée sur la bouteille, sur la plaquette alvéolée ou sur la boîte.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus d'informations, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre autre professionnel de la santé.

On peut obtenir le présent document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au numéro de téléphone suivant :

1 800 667 4708.

On peut également se procurer la notice à l'adresse:

<http://www.apotex.com/ca/fr/products>.

Le présent dépliant été préparé par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision: 21 septembre 2017