

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**IPG-LISINOPRIL**

(comprimés de lisinopril, USP)

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Marcan Pharmaceuticals Inc.
77 Auriga Drive, Unité 4
Ottawa, Ontario, K2E 7Z7
Canada

Date de préparation :
Le 18 octobre 2017

Numéro de contrôle : 209657

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **IPG-LISINOPRIL**

(comprimés de lisinopril, USP)

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

IPG-LISINOPRIL (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 après un infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités par le lisinopril et un diurétique thiazidique, aucune modification des taux de potassium sérique n'a pu être observée (voir PRÉCAUTIONS).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, IPG-LISINOPRIL peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. Toutefois, on ignore encore l'importance de cette action sur les effets du traitement par IPG-LISINOPRIL.

Quoique le mécanisme par lequel IPG-LISINOPRIL abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), IPG-LISINOPRIL réduit également la tension artérielle chez les patients atteints d'une hypertension à rénine basse.

Pharmacodynamie

Hypertension :

Adultes : L'administration de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement par le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a

observé un effet antihypertensif 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses ≥ 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

Enfants et adolescents (6 à 16 ans) : ans 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 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 $> 1,25$ 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 : L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution des résistances vasculaires périphériques avec peu ou pas de modification du débit et de la fréquence cardiaques. Dans une étude portant sur 9 patients hypertendus, l'administration de lisinopril a fait augmenter très légèrement le flux sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne concordent pas quant à l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais elles laissent supposer que si des modifications se produisent, celles-ci ne sont pas importantes.

Lorsque le lisinopril est administré avec des diurétiques de type thiazidique, l'effet antihypertensif qui en résulte équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque médicament.

Insuffisance cardiaque congestive

Administré à des patients atteints d'insuffisance cardiaque, le lisinopril réduit la précharge et la postcharge du cœur, ce qui a pour résultat d'augmenter le débit cardiaque, mais sans provoquer de tachycardie réflexe. On note également une amélioration de la tolérance à l'effort.

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, 1 596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1 568 patients, des groupes à doses élevées, après répartition aléatoire. Les patients admis à l'étude ATLAS souffraient d'une insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV selon la NYHA, avaient reçu des diurétiques pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≤ 30 %. Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des 6 mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements 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

Le pic de concentration sérique de lisinopril est atteint environ 7 heures après l'administration orale du médicament, bien que chez les patients qui viennent de subir un infarctus du myocarde, on a observé une augmentation du temps pour atteindre une concentration sérique maximale (8 à 10 heures). Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'ECA a atteint son degré maximal; elle n'est pas proportionnelle à la dose administrée. Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques autres que l'ECA.

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est excrété dans l'urine, totalement inchangé. L'élimination urinaire du lisinopril a montré que son taux d'absorption est d'environ 25 %, avec de grandes variations entre les sujets (6 % à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

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

Après l'administration de doses multiples, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.

Adultes : Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (≥ 65 ans), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des 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. Au cours d'une autre étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs à des volontaires en bonne santé jeunes et âgés ainsi qu'à des patients âgés atteints d'ICC. Au 7^e jour de traitement, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes, et atteignaient des valeurs encore plus grandes chez les patients âgés qui souffraient d'ICC. On a également observé une diminution de la clairance rénale chez les sujets âgés, notamment 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 m². Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de lisinopril ont été atteintes en 6 heures et le degré d'absorption était d'environ 28 % selon les quantités récupérées dans l'urine. Ces valeurs sont semblables à celles obtenues antérieurement chez les adultes. La valeur typique de la clairance orale du lisinopril (clairance systémique/biodisponibilité absolue) chez un enfant de 30 kg est de 10 L/h, et elle augmente en proportion de la fonction rénale.

Les études sur les rats indiquent que le lisinopril traverse mal la barrière hématoencéphalique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

IPG-LISINOPRIL (lisinopril) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et réovasculaire. Le médicament peut être administré seul ou conjointement avec des diurétiques thiazidiques. L'administration d'une association médicamenteuse s'est avérée nécessaire chez une grande majorité de patients (> 80 %) atteints d'hypertension grave.

Insuffisance cardiaque

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

L'administration de doses élevées de lisinopril diminue le risque à la fois de mortalité et d'hospitalisation (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Le lisinopril est indiqué dès les 24 premières heures qui suivent la survenue d'un infarctus aigu du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable, dans le but d'augmenter la survie. Les patients devraient recevoir, dans les cas appropriés, un traitement traditionnel au moyen de thrombolytiques, d'acide acétylsalicylique et de bêtabloquants.

Le traitement par le lisinopril doit être réévalué après six semaines. En l'absence de signes de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique, on peut interrompre le traitement par le lisinopril.

Le lisinopril ne doit pas être administré dans les cas suivants : tension artérielle systolique < 100 mmHg, insuffisance rénale manifeste sur le plan clinique, antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir PRÉCAUTIONS, Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, Insuffisance rénale).

CONTRE-INDICATIONS

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

- sont hypersensibles à au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES de la monographie;
- présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine);
- présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke);
- sont enceintes, on 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);
- allaitent (MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Allaitement**);
- prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke;
- 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 m²)
 - hyperkaliémie (> 5mMol/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 IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène);

- 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/1,73m²),
 - hyperkaliémie (> 5mMol/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);
- ont moins de 6 ans;
- sont âgés entre 6 et 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 60 mL/min/1,73m²).

MISES EN GARDE

Mise en garde et précautions importantes

L'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et mortalité fœtales. 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 avec le lisinopril, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement l'administration de lisinopril et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'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.

La fréquence de l'œdème de Quincke au cours d'un traitement avec un inhibiteur de l'ECA semble être plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (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 (IECA), tels que IPG-LISINOPRIL, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'IPG-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'IECA, y compris IPG-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

On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou peut-être encore chez les patients qui souffrent d'hypertension rénovasculaire avec hypersécrétion de rénine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients qui souffrent d'une ICC grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause d'un risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit

également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril ou de diurétique, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, un soluté physiologique en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire ne représente pas nécessairement une contre-indication à la prise de nouvelles doses de lisinopril; le traitement peut être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par une augmentation de la volémie. Cependant, on doit prendre en considération une réduction de la dose de lisinopril ou de la posologie des diurétiques administrés de façon concomitante.

Si l'hypotension survient au cours d'un traitement administré à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut prendre en considération l'arrêt du traitement au moyen de lisinopril (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Chez certains patients atteints d'ICC ayant une tension artérielle normale ou faible, l'administration de lisinopril peut entraîner une baisse plus prononcée de la tension générale. Si de l'hypotension se produit, on doit alors envisager de réduire la dose ou de cesser le traitement.

Neutropénie/agranulocytose

Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées avec la prise d'inhibiteurs de l'ECA. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril. L'expérience accumulée à l'heure actuelle avec le médicament montre cependant que de tels cas sont rares. Il faut envisager de procéder périodiquement à une numération des leucocytes, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'insuffisance 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. Le traitement par le lisinopril devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des effets défavorables chez le fœtus et le nouveau-né comprenant une hypotension, une hypoplasie crânienne, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou permanente et même la mort. Des cas d'oligohydramnios ont aussi été rapportés; ces cas, probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations craniofaciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles, de même que des malformations neurologiques, ont été aussi signalés après une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée de ces procédés n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs.

Chez le nouveau-né, le lisinopril a été éliminé de la circulation au moyen d'une dialyse péritonéale.

Résultats chez l'animal

On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril $\leq 1\ 000$ mg/kg/jour (625 x la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 15^e jour de gestation. On a constaté une augmentation des résorptions fœtales à des doses ≥ 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1 000 mg/kg avec l'addition d'une solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré ≤ 300 mg/kg/jour de lisinopril (188 x la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 17^e jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15^e jour de gestation au 21^e jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21^e jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution salée complémentaire.

Chez le lapin, le lisinopril n'a pas entraîné d'effet tératogène à des doses ≤ 1 mg/kg/jour lorsqu'il était administré durant la phase d'organogenèse avec une solution salée complémentaire. L'administration d'une solution salée complémentaire (une solution physiologique plutôt que l'eau du robinet) visait à éliminer les effets toxiques du produit chez la mère afin de faciliter l'évaluation des effets tératogènes susceptibles de se produire aux doses les plus élevées.

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

Une autoradiographie de l'organisme entier a révélé des traces de radioactivité dans le placenta à la suite de l'administration de lisinopril marqué à des rates gravides, mais aucune trace n'a été retrouvée chez le fœtus.

Allaitement

La présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA a été signalée dans le lait maternel 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 rénine basse) que chez les patients des autres races.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

L'inhibition du SRAA peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une ICC grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'IECA, y compris le lisinopril, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Dans l'infarctus aigu du myocarde, on ne devrait pas amorcer un traitement avec le lisinopril chez les patients atteints d'insuffisance rénale manifeste, déterminée par une concentration de la créatinine sérique $> 177 \mu\text{mol/L}$ ou une protéinurie $> 500 \text{ mg/24 heures}$. Si une insuffisance rénale survient durant le traitement par le lisinopril (créatinine sérique $> 265 \mu\text{mol/L}$ ou deux fois la valeur initiale), le médecin devrait envisager de cesser le traitement.

Le traitement par le lisinopril devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

On ne doit pas administrer un traitement au moyen du lisinopril aux patients qui présentent des risques de détérioration hémodynamique grave subséquente à un traitement vasodilatateur.

Il s'agit de patients qui ont une tension artérielle systolique $\leq 100 \text{ mmHg}$, ou qui sont en

état de choc cardiogénique.

Les patients qui présentent une tension systolique basse (entre 100 et 120 mmHg) durant les trois jours qui suivent l'infarctus devraient recevoir une dose plus faible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

Dans l'étude GISSI-3, la fréquence d'une hypotension persistante (tension systolique < 90 mmHg pendant plus d'une heure) était plus élevée chez les patients ayant subi récemment un infarctus du myocarde et traités par le lisinopril que chez les patients qui avaient reçu un placebo (9,0 % comparativement à 3,7 %).

Patients diabétiques

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

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

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

Hyperkaliémie

Lors d'études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients atteints d'ICC. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez environ 0,1 % des patients hypertendus.

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie (6,4 % 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 souffrant de sténose aortique ou de myocardiopathie hypertrophique puissent présenter un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs.

Le lisinopril doit être administré avec prudence chez ces patients.

Chirurgie/anesthésie

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

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

Toux

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

On devrait tenir compte de cette manifestation dans le 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 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

Risques professionnels

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale de lisinopril. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique avec le lisinopril si l'on interrompt la prise du diurétique avant le début du traitement ou si l'on diminue la dose initiale de lisinopril, ou si l'on applique ces deux mesures simultanément (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 IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène

Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante d'ARA, d'inhibiteurs de l'ECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, 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 d'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 de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les tuas de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente des taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. On devrait aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.

Agents entraînant la libération de rénine

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

Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique

Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec circonspection. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui du lisinopril.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

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

L'indométhacine administrée conjointement avec le lisinopril peut affaiblir l'effet 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.

Activateurs tissulaires du plasminogène

Un traitement concomitant avec des activateurs tissulaires du plasminogène pourrait accroître le risque d'œdème de Quincke. 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.

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 de plasminogène peut accroître le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques contrôlées portant sur 3 269 patients (dont 2 633 étaient atteints d'hypertension et 636, d'ICC), les effets indésirables les plus fréquents ont été des étourdissements (4,4 %), des céphalées (5,6 %), de l'asthénie ou de la fatigue (2,7 %), de la diarrhée (1,8 %) et de la toux (3,0 %); toutes ces réactions se sont manifestées avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo. L'interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 5,9 % des patients.

Le tableau ci-dessous donne une comparaison des effets indésirables qui se sont manifestés au cours des études cliniques contrôlées chez les patients hypertendus et les patients atteints d'ICC durant un traitement par le lisinopril.

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés

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

	Hypertension n = 2633 (%)	Insuffisance cardiaque congestive n = 636 (%)
Cardiovasculaires		
Hypotension	0,8	5,2
Effets orthostatiques	0,9	1,3
Douleur thoracique	1,1	7,4
Angine de poitrine	0,3	3,8

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

Œdème de Quincke

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

Hypotension

Chez les hypertendus, une hypotension est survenue dans 0,8 % des cas et une syncope

dans 0,2 % des cas. L'hypotension ou la syncope 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 ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), risque de prédisposer les patients à l'apparition de symptômes liés à l'hypotension, notamment les étourdissements (18,9 % vs 12,1 %), la syncope (7,0 % vs 5,1 %) et l'hypotension (10,8 % vs 6,7 %). Ces manifestations ont pu être traitées et ont rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement consécutif à l'administration de doses élevées et faibles se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0 % (étourdissements), à 0,8 % et à 0,6 % (hypotension) et à 0,3 % et à 0,3 % (syncope).

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

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

Manifestation indésirable	Témoin n = 4729	Lisinopril n = 4713	Lisinopril + nitroglycérine n = 4722	Nitroglycérine seule n = 4731
Hypertension persistante	3,6	8,8	9,3	3,9
Choc	2,5	2,8	2,2	1,9
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
Asystolie	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 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 par le lisinopril seul. Les augmentations étaient plus fréquentes avec l'administration concomitante d'un diurétique et dans les cas de sténose artérielle rénale (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale). On a noté un accroissement réversible des taux d'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 ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), risque de prédisposer les patients à une augmentation du taux sérique de créatinine (9,9 % vs 7,0 %). Cette manifestation a pu être traitée et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0,4 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

Hématologie

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

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

Hépatiques

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

Arrêts du traitement

Au total, 1,0 % des patients ont dû mettre fin au traitement en raison d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, surtout des hausses des taux d'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 le lisinopril aux fréquences suivantes : très fréquents (≥ 10 %), fréquents (≥ 1 %, < 10 %), peu fréquents ($\geq 0,1$ %, < 1 %), rares ($\geq 0,01$ %, $< 0,1$ %), très rares ($< 0,01$ %) y compris les rapports isolés.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

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

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétions inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie)

Rares : Hyponatrémie

Très rares : Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS – Patients diabétiques)

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées

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

Fréquents : Diarrhée, vomissements
Peu fréquents : Douleur abdominale, indigestion et nausée
Rares : Sécheresse buccale
Très rares : Angioœdème intestinal (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème de Quincke), pancréatite

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents : Éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/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 : Alopecie, psoriasis, urticaire
Très rares : Pseudolymphome cutané, diaphorèse, érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

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 de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sérique (voir

PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale), hausse des enzymes hépatiques (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique)

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Comme l'ingestion de nourriture n'affecte pas l'absorption du lisinopril, les comprimés peuvent être pris avant, pendant ou après les repas. On recommande de prendre le 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 l'administration de 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 le lisinopril seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. On a démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide semblait offrir un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se

peut que l'on puisse diminuer la dose du lisinopril.

Patients prenant un diurétique

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

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

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

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie 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 réactions indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et plus âgés qui prenaient des doses semblables de 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 la dose initiale de 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

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

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

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

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

Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu

Le traitement par le 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 standards préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêtabloquants (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

La première dose de 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 mmHg et 120 mmHg) au moment de l'instauration du traitement ou dans les 3 premiers jours après l'infarctus devraient recevoir une dose moins élevée (2,5 mg par voie orale).

L'administration de 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 ≤ 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 \leq 90 mm Hg pendant au \geq 1 heure), le traitement par le lisinopril doit être arrêté.

La fonction rénale doit être évaluée avant et durant le traitement par le 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 le lisinopril (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque congestive).

Le 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 50 kg ou plus. Le lisinopril est administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 40 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

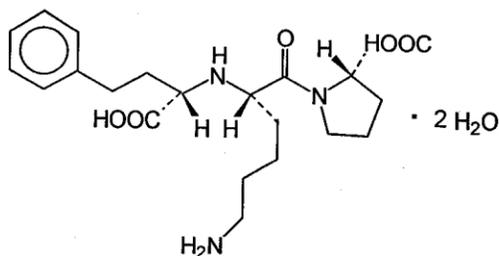
Substance médicamenteuse

Marque de commerce : IPG-LISINOPRIL

Dénomination commune : Lisinopril

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅•2H₂O

Poids moléculaire : 441,52 g/mol

Description : Poudre cristalline blanche.

Composition

Le lisinopril est présenté sous forme de comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg pour administration orale. En plus de son ingrédient médicamenteux, le lisinopril, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : biphosphate de calcium dihydraté (DCPD), mannitol, amidon de maïs, oxyde de fer (rouge) et stéarate de magnésium.

Conditions d'entreposage

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

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

IPG-LISINOPRIL à 5 mg est présenté sous forme de comprimés non pelliculés roses, en forme de capsule biconvexe; ils portent l'inscription gravée « I » et « 84 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre face. Ils sont offerts en flacons de 10, 100 ou 500 comprimés.

IPG-LISINOPRIL à 10 mg est présenté sous forme de comprimés non pelliculés roses, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription gravée « I » sur une face et « 84 » sur l'autre face. Ils sont offerts en flacons de 10, 100 ou 500 comprimés.

IPG-LISINOPRIL à 20 mg est présenté sous forme de comprimés non pelliculés rouges, ronds et biconvexes; ils portent l'inscription gravée « I » sur une face et « 82 » sur l'autre face. Ils sont offerts en flacons de 10, 100 ou 500 comprimés.

ÉTUDES CLINIQUES

Une étude croisée, à répartition aléatoire et à dose unique, comportant deux traitements et deux périodes a été menée en double insu auprès de 48 sujets adultes des deux sexes, bien portants et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés IPG-Lisinopril à 20 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.), à celle des comprimés ^{Pr}ZESTRIL[®] à 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Lisinopril (1 x 20 mg comprimé) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques % [#]	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0t} (ng*h/mL)	1077,84 1175,41 (43,69)	1036,93 1143,28 (45,38)	103,95	95,36-113,30
ASC _{inf} (ng*h/mL)	1101,57 1196,49 (42,80)	1060,83 1164,67 (44,48)	103,84	95,44-112,98
C _{max} (ng/mL)	68,78 75,78 (45,33)	66,00 73,96 (48,90)	104,20	94,64-114,72
T _{max} [§] (h)	6,50 (5,00 – 8,50)	6,50 (5,00 – 8,00)		
t _{1/2} [€] (h)	10,26 (16,83)	10,36 (19,64)		

* Comprimés IPG-Lisinopril à 20 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.).

† Comprimés ^{Pr}ZESTRIL[®] à 20 mg (AstraZeneca, Canada Inc.), achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (fourchette) seulement

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

PHARMACOLOGIE

Mode d'action

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

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

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

Effets sur la tension artérielle

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de DL₅₀

Voie	Espèce	Sexe	DL ₅₀
Orale	Souris	Mâle	> 20
	Souris	Femelle	> 20
	Rat	Mâle	> 20
	Rat	Femelle	> 20
	Chien	Mâle	> 6
	Chien	Femelle	> 6
	Intraveineuse	Souris	Mâle
	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.

Toxicité chronique/subaiguë

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a observé une diminution de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du double) et une diminution de 7 à 10 % du poids cardiaque chez les femelles. À des doses de 10 et de 30 mg, respectivement, les mâles présentaient une diminution de 11 à 14 % du gain pondéral. On a également constaté une augmentation de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie focale des tubules rénaux.

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'adminis- tration	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	1 an, 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, une diminution du gain pondéral allant jusqu'à 16 % a été observée. Le taux d'azote uréique sérique a augmenté jusqu'à 4 fois; on a également noté une diminution du taux de sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 3 mEq/L) et une augmentation du taux de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L). À des doses de 2, 5, 10 et 30 mg, le poids cardiaque a diminué, à des doses de 5, 10 et 30 mg, le poids rénal a augmenté et à des doses de 5, 10, 30 et 90 mg, la basophilie des tubules rénaux s'est accrue. À des doses de 10, 30 et 90 mg, on a observé la présence d'une néphrite interstitielle en foyers.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	orale	3, 30, 300, 3 000	À toutes les doses, le gain pondéral a diminué de 5 à 11 % et une augmentation des taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du triple) et de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) a été observée. À des doses de 30, 300 et 3 000 mg, on a noté une augmentation de l'incidence de basophilie focale des tubules rénaux qui a persisté chez les rats recevant 300 ou 3 000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'administration d'une solution salée complémentaire prévenait la diminution du gain pondéral et l'augmentation du taux d'azote uréique sérique à des doses de 30 et de 60 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, la solution salée empêchait la diminution du poids cardiaque chez les mâles recevant une dose de 30 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, les modifications rénales provoquées par le régime hyposodé (dégénérescence et basophilie des tubules rénaux) étaient évitées par l'administration d'une solution salée complémentaire. Des érosions gastriques légères ou des modifications nécrotiques ont été observées chez un ou deux ou des 30 rats recevant une dose de 30 ou de 60 mg. Aux mêmes doses, ces modifications gastriques ne se sont pas produites chez les animaux ayant reçu une solution salée complémentaire. Cependant, le lien entre une amélioration et l'administration d'une solution salée est incertain en raison de la faible incidence d'une telle amélioration qui est également observée, à l'occasion, chez des animaux non traités.
Rat	5 jours 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	La consommation de solution salée à 2 % a augmenté à 5 mg pendant le traitement et à 300 mg du 2 ^e au 4 ^e jour après le traitement.

^a On a interrompu l'administration du médicament à la 11^e semaine et les rats ont été sacrifiés à la 27^e semaine.

Toxicité subaiguë/chronique (suite)

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

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Effets
					de 0,4 mEq/L) tant chez les chiens ayant reçu la solution physiologique que chez ceux ne l'ayant pas reçue.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	orale	3, 30, 300 et 1 000	À une dose égale ou supérieure à 30 mg, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une diminution de la densité de l'urine. Une hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux a été observée et des morts sont survenues. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à une dose de 3 mg.
Chien	3 mois, avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jour 8 M + 8 F Rétablissement Témoin 2 M + 2 F 100 mg/kg/jour 5 M + 5 F	orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu une dose de 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison de leur mauvais état physique. L'un des 6 chiens ayant reçu une dose de 30 mg a été sacrifié en raison de son mauvais état physique. À une dose égale ou supérieure à 10 mg, une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux ont été observées. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles car on n'a noté qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains chiens ayant reçu une dose de 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation des tubules rénaux (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après l'administration de 6 et de 13 doses chez des lapins n'ayant reçu aucune solution salée complémentaire. Deux lapins ayant reçu 6 doses et la solution salée présentaient également la même lésion rénale. Une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium a été notée chez un lapin qui n'avait bu qu'une très petite quantité de solution salée. Après l'administration de 1, 6 et 13 doses, on a relevé des augmentations de ces paramètres chez des lapins n'ayant pas reçu de solution salée.

Études tératologiques

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

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

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

Études de génotoxicité

Étude	Épreuve	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u> Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	≤ 2 000 µg/boîte de Petri ≤ 10 mg/boîte de Petri	Aucun signe d'activité mutagène.
Épreuve de mutagenèse <i>in vitro</i> sur des cellules de mammifères V-79 avec et sans activation métabolique	Cellule pulmonaire de hamster chinois	≤ 10 mM (4,42 mg/mL)	Aucun signe d'activité mutagène.
<u>Altération de l'ADN</u> Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune cassure simple brin de l'ADN.
<u>Évaluation chromosomique</u>	Ovaire de hamster chinois	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune aberration chromosomique.

Étude	Épreuve	Dose	Résultats
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique			
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	≤ 5 000 mg/kg	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques.

Études de cancérogénicité

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

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, Kirilin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A, Rouleau JL, Fisher MB, Pigeon J, Rush JE.

Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(6):1240-1246.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**Pr IPG-LISINOPRIL
(Comprimés de lisinopril)**

Avant de commencer à prendre IPG-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'IPG-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 IPG-LISINOPRIL.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**Raisons d'utiliser ce médicament :**

Votre médecin vous a prescrit IPG-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. IPG-LISINOPRIL ralentit le processus d'affaiblissement.

Effets de ce médicament :

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

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

IPG-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 IPG-Lisinopril si vous :

- êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicinal 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 du lisinopril
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre IPG-LISINOPRIL pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort;
- allaitez. IPG-LISINOPRIL passe dans le lait maternel;
- prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'alisquirène (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 médicinal, qui finit par « -SARTAN ».

- êtes âgé de moins de 6 ans.
- êtes âgé de 6 à 16 ans et êtes atteint de graves problèmes de reins.

Ingrédient médicinal :

Le lisinopril

Ingrédients non médicinaux :

Biphosphate de calcium dihydraté (DCPD), mannitol, amidon de maïs, oxyde de fer (rouge) et stéarate de magnésium

Formes pharmaceutiques

Les comprimés IPG-LISINOPRIL sont offerts en trois teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg. Les comprimés à 5 et 10 mg sont roses. Les comprimés à 20 mg sont rouges. Tous sont disponibles en flacons de 100 ou 500 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**

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

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

- avez eu une réaction allergique à tous 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 IPG-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 tamsirolimus 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'IPG-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 IPG-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 IPG-LISINOPRIL.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à IPG-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, les suppléments de vitamines et de minéraux et ceux d'origine naturelle, ou les traitements de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec IPG-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 le sulfonylurées).

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

- Tamsirolimus 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 IPG-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. IPG-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'IPG-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.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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	
Fréquent Tension artérielle basse (hypotension) : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
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		
		✓		
Hausses du taux de potassium dans le sang : Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓		
Peu fréquent	Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓	
	Troubles des reins : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
	Troubles du foie et du pancréas : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		✓	
Rare	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (« bleus »), saignements, fatigue et faiblesse		✓	
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre,		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
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	
	courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		
Très rare	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) : 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'IPG-LISINOPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez IPG-LISINOPRIL hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez vos comprimés dans un endroit sec à une température de 15 °C à 30 °C. Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- Signalez la réaction en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345
- Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :
 - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Postez à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

***REMARQUE** : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent feuillet contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

Pour de plus amples renseignements, veuillez d'abord contacter votre professionnel de la santé ou votre pharmacien, ou Marcan Pharmaceuticals Inc., au : 613 228 2600, ou visiter le site web au www.marcanpharma.com

Le présent feuillet a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc., 77 Auriga Drive, Ottawa, Canada, K2R 7Z7.

Date of révision : le 18 octobre 2017