

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z)**

(comprimés de lisinopril, USP)

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 11 décembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 211046

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z)
(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

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (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'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, le 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 le lisinopril.

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

Pharmacodynamie

Hypertension

Adultes : L'administration du 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 1 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 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) : Dans une étude clinique portant sur 115 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu du lisinopril à 0,625 mg, à 2,5 mg ou à 20 mg par jour, tandis que ceux qui pesaient 50 kg ou plus ont reçu du lisinopril à 1,25 mg, à 5 mg ou à 40 mg par jour. Après 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour avait abaissé la tension artérielle lors du creux plasmatique d'une façon dépendante de la dose, l'effet antihypertensif étant demeuré constant aux doses supérieures à 1,25 mg (0,02 mg/kg). Cet effet a été confirmé lors 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 répartis aléatoirement pour recevoir un placebo comparativement aux patients affectés à la poursuite du traitement par une dose modérée 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.

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 congestive, 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 chronique (ICC). 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. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des groupes à doses élevées,

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

Non métabolisé, le lisinopril 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 : Dans une étude menée chez des volontaires âgés (≥ 65 ans) en bonne santé, 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 MODE D'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.

Des études effectuées chez des rats indiquent que le lisinopril franchit difficilement la barrière hématoencéphalique.

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de bioéquivalence trilatérale avec répartition aléatoire des sujets, menée chez des volontaires mâles en bonne santé et non fumeurs, ayant reçu une dose unique de 20 mg de lisinopril sous forme de comprimés Teva-Lisinopril, de comprimés Prinivil[®] ou de comprimés Zestril[®] administrés à jeun.

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			Rapport des moyennes géométriques (%)	
	Teva-Lisinopril (1 × 20 mg)	Prinivil ^{®**} (1 × 20 mg)	Zestril ^{®***} (1 × 20 mg)	Teva-Lisinopril/ Prinivil ^{®**}	Teva-Lisinopril/ Zestril ^{®***}
ASC _T (ng·h/mL)	940,9 1011 (38)	952,7 1021 (36)	965,5 1036 (36)	98,8	97,5
ASC _I (ng·h/mL)	1000 1069 (36)	1020 1093 (36)	1023 1091 (35)	98,0	97,8
C _{max} (ng/mL)	60,7 66,1 (40)	63,9 68,5 (62)	61,7 67,0 (62)	94,9	98,3
t _{max} (h)	6,67(0,89)	6,72(1,0)	6,61 (1,7)	---	---
t _{1/2} (h)	40,7 (9,3)	46,1 (17)	39,6 (8,6)	---	---

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV)

** Comprimés Prinivil[®] à 20 mg (Merck Sharp & Dohme Canada, Canada)

*** Comprimés Zestril[®] à 20 mg (Zeneca Pharma Ltd., Canada)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et rénovasculaire. 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 congestive

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique comme traitement d'appoint aux diurétiques et, dans les cas appropriés, à la digoxine. Le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) ne devrait être entrepris que sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier.

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 MODE D'ADMINISTRATION).

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) 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'AAS et de bêtabloquants.

Le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) doit être réévalué après 6 semaines. En l'absence de signes de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique, on peut interrompre le traitement par ce médicament.

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) ne doit pas être administré dans les cas suivants: tension artérielle systolique inférieure à 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

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) est contre-indiqué chez :

- Les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES de la monographie.
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

- Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).
- Les patientes qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Grossesse** et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes qui allaitent (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Allaitement**).
- Les patients qui prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke.
- Les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
 - un diabète (de type 1 ou de type 2);
 - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui présentent :
 - un diabète accompagné de lésions à des organes cibles;
 - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**).
- Les patients de moins de 6 ans.
- Les patients âgés entre 6 et 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 60 mL/min/1,73m²).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

Administrés au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse (voir MISES EN GARDE ; Grossesse).

Œdème de Quincke

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par du lisinopril. L'œdème de Quincke, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un œdème du larynx ou à un état de choc, ou aux deux à la fois. Dès qu'un œdème apparaît, on doit interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) et surveiller le patient jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Lorsque le gonflement se limite seulement au visage, aux lèvres et à la bouche, l'œdème disparaît généralement sans traitement, bien que l'on puisse avoir recours aux antihistaminiques pour soulager les symptômes. On doit surveiller étroitement ces patients jusqu'à ce que le gonflement se soit dissipé. Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'épinéphrine par voie s.c. (0,5 mL en solution de 1:1000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète 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 le lisinopril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'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 atteints du diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). 2). Par conséquent, l'utilisation de lisinopril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'un IECA, y compris le lisinopril, et 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 signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou peut-être encore chez les patients qui souffrent d'hypertension rénovasculaire avec hypersécrétion de rénine (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Chez les patients qui souffrent d'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 i.v. 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 considérer une réduction de la dose de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) 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 par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET MODE D'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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) 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 signalé 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) 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 signalés; 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 ≤ 1000 mg/kg/jour (625 fois 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 de ≥ 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1000 mg/kg avec l'addition d'une solution saline. 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 fois 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 postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du postpartum 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 saline 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 saline complémentaire. L'administration d'une solution saline complémentaire (un soluté 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 i.v. 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'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée pendant l'allaitement.

Race

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.

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 ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Dans les cas d'un infarctus aigu du myocarde, on ne devrait pas instaurer un traitement par 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (créatinine sérique > 265 µmol/L ou 2 fois la valeur initiale), le médecin devrait envisager de cesser l'administration de ce médicament.

Le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (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 ≤ 100 mmHg, ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Les patients qui présentent une tension systolique basse (entre 100 et 120 mmHg) durant les 3 jours qui suivent l'infarctus devraient recevoir une dose plus faible (voir POSOLOGIE ET MODE D'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 de 1 heure) a été 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 % p/r 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. en polyacrylonitrile [PAN]) ou qui sont soumis à une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran, et qui suivent un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants: nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème de Quincke, difficulté respiratoire et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, de telles réactions ont pu être évitées grâce au retrait temporaire de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition effectuée par inadvertance.

Réactions nitritoïdes – Or

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

Hyperkaliémie

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 0,1 % des patients hypertendus.

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie (6,4 % p/r à 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, triamterène ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole) et/ou de substituts de sel contenant du potassium (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Sténose valvulaire/myocardiopathie hypertrophique

Certaines données théoriques laissent supposer que les patients souffrant de sténose aortique ou de myocardiopathie hypertrophique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement avec des vasodilatateurs.

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) doit être administré avec prudence à ces patients.

Chirurgie/anesthésie

Au cours d'une intervention chirurgicale importante ou d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume.

Insuffisance hépatique

Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une hausse marquée des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces deux constantes simultanément, sont survenus durant un traitement par le lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans de très rares cas, on a signalé chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients recevant du TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée des enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le

médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique). Si, au cours d'un traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z), le patient éprouve un symptôme inexpliqué, notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, il faut interrompre l'administration du TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) devrait donc être administré avec de grandes précautions aux patients atteints de troubles hépatiques préexistants. Dans de tels cas, on devrait procéder à une évaluation complète de la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration du médicament et observer attentivement la réponse au traitement et les effets métaboliques.

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait du 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 et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans. On ne dispose d'aucune donnée concernant les effets du lisinopril chez les patients hypertendus < 6 ans ou ceux dont le TFG < 30 mL/min/1,73 m² (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

Amoindrissement des facultés

Aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines: Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

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 du 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 du lisinopril, ou si l'on applique ces 2 mesures simultanément (voir MISES EN GARDE, Hypotension et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Hypotension—Patients qui prennent des antihypertenseurs

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

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

Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints du diabète et/ou d'une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène est généralement déconseillée chez les autres patients, étant donné qu'une telle association a été liée à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole), ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence, car ils risquent de provoquer une augmentation importante des taux de potassium sérique. On recommande, en outre, de procéder à de fréquentes évaluations de ces taux. Les succédanés de sel à base de potassium devraient être également utilisés avec précaution.

Agents qui provoquent la libération de rénine

L'effet antihypertensif du lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent 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)

L'administration concomitante d'AINS peut entraîner une réduction de l'effet antihypertensif du lisinopril. Chez certains patients présentant une dysfonction rénale et traités au moyen d'AINS, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale.

L'indométhacine peut réduire l'efficacité antihypertensive du lisinopril lorsqu'elle est administrée conjointement avec ce médicament.

Sels de lithium

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d'attention les taux sériques de lithium si l'on administre 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 IECA.

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 présentant une insuffisance rénale.

Médicaments pouvant accroître le risque d'œdème de Quincke

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques contrôlées portant sur 3269 patients (dont 2633 étaient atteints d'hypertension et 636, d'ICC), à l'exclusion des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui participaient à l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), 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-après présente 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 survenus lors d'études cliniques contrôlées

Fréquence des effets indésirables chez les patients traités par le lisinopril dans des études cliniques contrôlées

	Hypertension (2633 patients) %	Insuffisance cardiaque congestive (636 patients) %
Effets cardiovasculaires		
Hypotension	0,8	5,2
Effets orthostatiques	0,9	1,3
Douleur thoracique	1,1	7,4
Angine	0,3	3,8
Œdème	0,6	2,5
Palpitations	0,8	1,9
Troubles du rythme	0,5	0,6
Effets gastro-intestinaux		
Diarrhée	1,8	6,1
Nausées	1,9	4,9
Vomissements	1,1	2,4
Dyspepsie	0,5	1,9
Anorexie	0,4	1,4
Constipation	0,2	0,8
Flatulence	0,3	0,5
Effets sur le 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
Vertige	0,2	0,2
Effets sur les voies respiratoires		
Toux	3,0	6,4
Dyspnée	0,4	7,4
Orthopnée	0,1	0,9
Effets dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,0	5,0
Prurit	0,5	1,4
Effets musculo-squelettiques		
Crampes musculaires	0,5	2,2
Lombalgie	0,5	1,7
Douleur à la jambe	0,1	1,3
Douleur à l'épaule	0,2	0,8
Autres		
Asthénie / Fatigue	2,7	7,1
Vue brouillée	0,3	1,1
Fièvre	0,3	1,1
Bouffées vasomotrices	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 signalé des cas d'œdème de Quincke chez les patients recevant du lisinopril (0,1 %). Quoique très rarement, des cas d'œdème de Quincke intestinal ont également été signalés (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

Hypotension

Une hypotension est survenue chez 0,8 % des patients hypertendus et 0,2 % ont souffert d'une syncope. L'hypotension ou la syncope ont motivé l'arrêt du traitement chez 0,3 % de ces patients (voir MISES EN GARDE, Hypotension).

Chez les patients atteints d'ICC, de l'hypotension s'est manifestée dans 5,2 % des cas et 1,7 % des sujets ont fait une syncope. L'hypotension et les étourdissements ont entraîné l'interruption du traitement chez 1,7 % des patients.

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 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 % p/r à 12,1 %), la syncope (7,0 % p/r à 5,1 %) et l'hypotension (10,8 % p/r à 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 à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans une étude contrôlée ouverte regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (GISSI-3, voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde) en vue de comparer le lisinopril en monothérapie, la nitroglycérine administrée seule par voie transdermique, le lisinopril en association avec la nitroglycérine administrée par voie transdermique et l'absence de traitement (groupe témoin), les effets indésirables les plus fréquemment observés à la 6^e semaine chez les patients hospitalisés ont été les suivants :

	Témoin	Lisinopril	Lisinopril + NG*	NG* seule
Effet indésirable	n = 4729	n = 4713	n = 4722	n = 4731
	%	%	%	%
Hypertension persistante	3,6	8,8	9,3	3,9
État de 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
Infarctus récidivant	2,2	2,2	2,2	1,9
Épisodes d'hémorragie	1,2	1,3	1,1	0,9
Angor post-infarctus	13,2	13,9	12,3	11,8
Fibrillation ventriculaire	3,1	2,5	2,4	2,2
Tachycardie ventriculaire persistante	2,5	2,1	1,8	2,3
Flutter ou fibrillation auriculaire	6,4	6,3	5,3	5,7
Bloc auriculo-ventriculaire complet	2,4	2,9	2,5	2,1
Asystole	1,2	1,2	1,3	1,2
Rupture du septum intraventriculaire	0,3	0,4	0,2	0,2
Rupture du pilier du cœur	0,3	0,4	0,5	0,4
Insuffisance cardiaque tardive (> 4 jours)	4,5	4,5	4,2	4,2

*NG : nitroglycérine

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.

Résultats des épreuves de laboratoire

Électrolytes sériques

Des cas d'hyperkaliémie ont été signalés (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine sérique, généralement réversible à l'arrêt du traitement, chez 1,1 % et 1,6 % respectivement des patients atteints d'hypertension essentielle et traités par le lisinopril seul. Ces augmentations étaient plus

fréquentes chez les patients qui recevaient un traitement concomitant aux diurétiques et chez les patients souffrant d'une sténose de l'artère rénale (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale). Chez des patients atteints d'ICC et recevant également des diurétiques, on a constaté, dans 12,0 % des cas environ, une augmentation réversible des taux d'AUS (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %). Dans la plupart des cas, ces deux paramètres sont retournés à des valeurs normales lorsqu'on a diminué la posologie du diurétique.

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 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 % p/r à 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 diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,9 g/100 mL et de 0,6 vol./100 mL respectivement) chez des patients traités par le lisinopril; ces réductions ont rarement été importantes sur le plan clinique chez les patients qui ne présentaient pas d'autres causes d'anémie. Quoique rarement, une anémie hémolytique a été signalée.

Des inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, ont été reliés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire caractérisées par une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril (voir MISES EN GARDE, Neutropénie/agranulocytose).

Fonction hépatique

On a noté une augmentation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou de ces deux constantes à la fois (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

Interruption du traitement

Dans l'ensemble, 1,0 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause de valeurs anormales de laboratoire, en particulier une élévation 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 signalés 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, anémie, anémie hémolytique, dépression médullaire (voir MISES EN GARDE, Neutropénie/agranulocytose) leucopénie, thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire

Fréquence

inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Rares : Hyponatrémie.

Très rares : Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS, Patients diabétiques).

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : 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 étant « 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 à la suite d'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 : Xérostomie.

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

Troubles hépato-biliaires

Très rares : Hépatite—hépatocellulaire ou cholestatique—, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, on a signalé 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, Insuffisance hépatique).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents : Éruption cutanée, prurit.

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

Rares : Alopécie, psoriasis, urticaire.

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

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

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal.

Rares : Insuffisance rénale aiguë, urémie.

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

Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents : Impuissance.

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu fréquents : Asthénie, fatigue.

Résultats des analyses

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

Rares : Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, hausse de la bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Parmi les symptômes du surdosage, mentionnons 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 saline. 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 MODE D'ADMINISTRATION

Du fait que l'absorption du lisinopril n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments, le médicament peut être pris avant, pendant ou après les repas. TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) doit être administré en une seule dose quotidienne prise à la même heure tous les jours.

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 d'attaque habituellement recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg, 1 fois/jour. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg/jour, administrés en une seule dose. Chez certains patients, la réduction optimale de la tension artérielle peut se manifester seulement après 2 à 4 semaines de traitement. L'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses indépendamment de la dose administrée, mais généralement avec une dose de 10 mg/jour. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. Dans les études cliniques contrôlées de longue durée, la dose maximale utilisée était de 80 mg/jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) administré seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. Il a été démontré que l'ajout d'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide produisait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de réduire la dose de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

Patients traités par des diurétiques

Chez les hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue 2 à 3 jours avant d'entreprendre le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). La posologie du TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) devrait être ajustée en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen du TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) administré seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril, garder le patient sous surveillance médicale pendant ≥ 2 heures, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée pendant ≥ 1 heure additionnelle (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

En présence d'insuffisance rénale, on recommande d'utiliser une dose initiale plus faible chez les patients qui ne peuvent interrompre le traitement aux diurétiques, les patients qui présentent une hypovolémie ou une déplétion sodée pour quelque raison que ce soit, ou ceux qui souffrent d'hypertension rénovasculaire.

Ajustement de la posologie en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie devrait être réglée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-après.

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

* La posologie et la fréquence d'administration doivent être ajustées en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle.

La posologie peut être augmentée jusqu'à la maîtrise de la tension artérielle ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg/jour.

Posologie chez les personnes âgées

En règle générale, l'effet du traitement sur la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de lisinopril. Toutefois, les résultats d'études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les personnes âgées; de sorte que, chez ces patients, l'ajustement posologique chez ce groupe d'âge devra donc être effectué avec précaution.

Hypertension rénovasculaire

Il se peut que certains patients qui présentent une hypertension rénovasculaire, associée en particulier à une sténose bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, soient exposés à un risque plus élevé d'hypotension grave et d'insuffisance rénale après la première dose de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z). On recommande, par conséquent, d'instaurer le traitement à une dose plus faible de 2,5 ou 5 mg. On peut ensuite ajuster la posologie en fonction de l'effet thérapeutique obtenu sur la tension artérielle.

Insuffisance cardiaque congestive

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) doit être utilisé comme traitement d'appoint avec un diurétique et, dans les cas appropriés, de la digoxine. Le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. Il faut évaluer la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z), car on a signalé des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

Avant d'instaurer le traitement, il faut tenir compte de la prise récente de diurétiques et des risques d'hypovolémie et de déplétion sodée grave. On doit réduire, si c'est possible, la dose du diurétique avant le début du traitement.

La dose initiale recommandée de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) est de 2,5 mg/jour. Au besoin, elle peut être augmentée graduellement :

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) peut être instauré dès les 24 premières heures qui suivent le début des symptômes d'infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable. Les patients devraient recevoir les traitements standard préconisés dans les cas appropriés (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

La dose initiale de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) est de 5 mg, administrée par voie orale, suivie d'une dose de 5 mg après 24 heures, d'une dose de 10 mg après 48 heures et d'une dose unquotidienne de 10 mg par la suite.

Les patients qui présentent une tension systolique basse (de 100 à 120 mmHg) à l'instauration du traitement ou durant les 3 jours qui suivent l'infarctus, devraient recevoir une dose plus faible de 2,5 mg par voie orale. On ne doit pas instaurer un traitement au moyen du TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) chez les patients qui présentent un risque de détérioration hémodynamique grave (voir PRÉCAUTIONS, Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde). Si, après 3 jours de traitement, une hypotension se manifeste (tension systolique inférieure ≤ 100 mmHg), on peut administrer une dose d'entretien de 5 mg/jour, avec des réductions temporaires à 2,5 mg, au besoin. En cas d'hypotension prolongée (tension systolique < 90 mmHg pendant > 1 heure), il faut interrompre le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

On devrait évaluer la fonction rénale des patients avant et pendant le traitement par TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

L'administration du médicament devrait être maintenue pendant 6 semaines. Après cette période, les patients qui présentent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque devraient continuer à prendre TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque congestive).

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) est compatible avec la nitroglycérine i.v. ou transdermique.

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 kg à moins de 50 kg, et de 5 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus. TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) se prend une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient et ne doit pas excéder 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 kg à moins de 50 kg, et 40 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

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

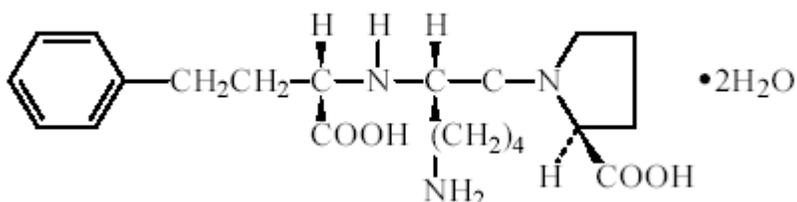
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

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 : 441,53 g/mol

Description : Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline, de couleur blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et quasi insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'acétonitrile et le chloroforme.

Composition

Chaque comprimé de TEVA-LISINOPRIL (lisinopril) renferme : amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, phosphate de calcium dibasique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé rose pâle à 5 mg renferme également : AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6.

Chaque comprimé rose pâle à 10 mg renferme également : AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6.

Chaque comprimé rose foncé à 20 mg renferme également : AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6.

Conservation

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C. Entreposer les plaquettes alvéolées à une température de 15 °C à 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Chaque comprimé TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) à 5 mg, rose pâle, de forme ronde, rainuré, portant l'inscription gravée **5** sur un côté et **N** de part et d'autre de la rainure verticale sur l'autre côté, renferme 5 mg de lisinopril. Offert en flacons de 100 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en plaquettes alvéolées.

Chaque comprimé TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) à 10 mg, rose pâle, de forme ronde, portant l'inscription gravée **10** sur un côté et **N** sur l'autre côté, renferme 10 mg de lisinopril. Offert en flacons de 100 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en plaquettes alvéolées.

Chaque comprimé TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) à 20 mg, rose foncé, de forme ronde, portant l'inscription gravée **20** sur un côté et **N** sur l'autre côté, renferme 20 mg de lisinopril. Offert en flacons de 100 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en plaquettes alvéolées.

PHARMACOLOGIE

Mécanisme d'action

Étude	Espèce/souche	N ^{bre} d'animau x par groupe	Voie d'adm inistra tion	Dose	Résultats
Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA*	Plasma de porc		<i>in vitro</i>		IC ₅₀ = ∇ 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>in vitro</i>		AC ₅₀ = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rat Sprague/Dawley mâle	8	i.v.		ID ₅₀ = 2,3 (1,7-3,1) mcg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rat Sprague/Dawley mâle	4	i.v.	3 et 10 mcg/kg	Environ 110 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des rats conscients**	Rat Sprague/Dawley mâle	3 - 5	p.o.	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des chiens anesthésiés**	Chien commun	6	i.v.	1-30 mcg/kg	ID ₅₀ = 6.5 mcg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des chiens conscients**	Chien commun	3	p.o.	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Inhibition pendant 6 à 24 h

* Mesure de l'inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA dans du plasma de porc au moyen d'un substrat marqué au ¹⁴C.

** Inhibition de la réponse vasopressive à la stimulation par l'angiotensine I.

Effets sur la tension artérielle

Étude	Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
Activité antihypertensive chez des chiens atteints d'hypertension rénale (doses uniques)	Chien commun	3	p.o.	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril seul : réduction de 5 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez des rats soumis à un régime hyposodé (doses uniques)	Rat Sprague/Dawley mâle	5	p.o.	0,03-3,0 mg/kg/j pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante pendant 4 jours.
Activité antihypertensive chez des rats souffrant d'hypertension rénovasculaire bilatérale (Grollman) (doses uniques)	Rat Sprague/Dawley mâle	6 - 7	p.o.	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales, avec un effet antihypertensif d'une durée de 24 heures.
Activité antihypertensive, avec ou sans hydrochlorothiazide, chez des rats spontanément hypertendus	Rat spontanément hypertendu	3 - 6	p.o.	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Accentuation de l'effet antihypertensif pendant 3 à 5 jours. Deux heures après l'administration de lisinopril seul : chute la tension artérielle moyenne, passant de 198 à 161 mmHg. L'association lisinopril-HCTZ a réduit la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mmHg.
Activité antihypertensive chez des rats spontanément	Rat spontanément hypertendu	3 - 9	p.o. et i.v.	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312 – 5 mg/kg <i>po</i> . Forte baisse à 20 mg/kg <i>po</i> et à 0,1 mg/kg i.v.;

Étude	Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
hypertendus (doses uniques)					réduction statistiquement significative presque toujours constatée au moment des observations entre 0,5 et 18 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de la DL₅₀

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (g/kg)
Orale	souris	mâle	> 20
	mouse	femelle	> 20
	rat	mâle	> 20
	rat	femelle	> 20
	chien	mâle	> 6
	chien	femelle	> 6
Intraveineuse	souris	mâle	> 10
	souris	femelle	> 10
Intrapéritonéale	rat	mâle	> 10
	rat	femelle	> 10

Signes de toxicité : L'administration orale chez des souris a entraîné une diminution de l'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe de toxicité n'a été noté chez les rats après l'administration orale du médicament. Des diarrhées transitoires et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez les chiens ayant reçu une dose de 6 g/kg. L'administration intraveineuse chez la souris a provoqué de la bradypnée, de l'ataxie, des convulsions cloniques, de l'exophtalmie et des tremblements. Chez le rat, l'administration intrapéritonéale a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe de toxicité, ni aucun décès n'ont été constatés chez les rats mâles.

Toxicité chronique/subaiguë

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids du cœur chez les femelles.
Rat	3 mois + interruption de 1 mois	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : augmentation (jusqu'à environ 2 fois) de l'azote uréique du sang et diminution (7 % à 10 %) du poids du cœur chez les femelles. À 10 et 30 mg respectivement : réduction de 11 % et 14 % du gain pondéral chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux.
Rat	1 an + interruption de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30 90 ^a	À toutes les doses : diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %) ; augmentation, jusqu'à 4 fois, de l'azote uréique du sang ; réduction du sodium sérique (jusqu'à 3 mEq/L en moyenne) et augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne). À 2, 5, 10 et 30 mg : diminution du poids du cœur. À 5, 10 et 30 mg : augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg : hyperbasophilie des tubes rénaux. À 10, 30 et 90 mg : néphrite interstitielle en foyer.
Rat	3 mois + interruption de 1 mois et récupération de 1 mois	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses : diminution de 5 % à 11 % du gain pondéral et augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à environ 3 fois) et des taux de potassium sérique (jusqu'à 0,4 mEq/L en moyenne). À 30, 300 et 3000 mg : augmentation de l'incidence de foyers basophiles niveau des tubes rénaux et de foyers nécrotiques de la muqueuse glandulaire de l'estomac. L'augmentation de l'incidence de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3000 mg/kg/j.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (dans du soluté physiologique)	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis de prévenir la réduction du gain pondéral et l'élévation de l'azote uréique du sang observées à 30 et à 60 mg. Aux doses de 30 et 60 mg, l'administration de soluté physiologique complémentaire a freiné la diminution du poids du cœur chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter les modifications rénales relevées dans cette étude aux doses de 30 et 60 mg, et résultant d'un régime

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
					hyposodé (dégénérescence des tubes rénaux et basophilie au niveau des tubes rénaux). De légères érosions gastriques et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des 30 rats aux doses de 30 et 60 mg. Ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu les mêmes doses, mais avec du soluté physiologique en plus ; toutefois, en raison de la faible fréquence de cette modification — qui a aussi été observée à l'occasion chez des animaux non traités — le lien entre cette amélioration et l'administration de soluté physiologique est incertain.
Rat	5 jours + récupération de 6 jours	8 M	Orale		On a noté une augmentation de la consommation de soluté physiologique à 2 % pendant le traitement chez les animaux ayant reçu la dose de 5 mg, et du 2 ^e au 4 ^e jour après le traitement chez ceux qui avaient reçu la dose de 300 mg.
^a L'administration du médicament a été interrompue à la 11 ^e semaine, et les rats ont été sacrifiés la 27 ^e semaine.					

Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg : minéralisation du pilier du cœur chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois + interruption de 1 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg : diminution de la concentration d'hémoglobine, chute de l'hématocrite et du nombre de globules rouges chez 2 chiens. Augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine chez 2 chiens sur 10. L'un de ces chiens a subi une dégénérescence marquée des tubes rénaux et présentait des ulcères sur la langue, les gencives et la muqueuse gastrique au niveau du pylore, attribuables à une urémie. À 30 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à 2 fois en moyenne) et réduction du sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et du chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À 10 et 30 mg : diminution (de 13 % à 15 %) du poids moyen du cœur.
Chien	1 an + interruption de 6 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (d'au moins 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à 2 mEq/L en moyenne) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne) se sont produites à toutes les doses.
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60/90 avec ou sans soluté physiologique	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter l'augmentation de l'azote uréique du sang chez des chiens ayant reçu une dose de 60 mg pendant 8 jours, suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	I.V.	60, 90	Une baisse de la tension artérielle et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez des chiens à qui l'on avait administré des doses de 60 ou 90 mg/kg/j. L'administration de soluté physiologique complémentaire (25 mL/kg une heure avant la prise du médicament et 4 heures après) a permis d'éviter ces modifications. On a noté une augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,6 mEq/L en moyenne) et une diminution du chlorure sérique (jusqu'à 0,4 mEq/L en moyenne) tant chez les chiens ayant reçu le soluté physiologique que chez les animaux qui n'en avaient pas reçu.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus : hausse de l'azote uréique du sang, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubes rénaux et décès des animaux. Les chiens décédés présentaient une dilatation des tubes contournés distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet dû à l'action du médicament n'a été observé à la dose de 3 mg.

Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Effets
Chien	3 mois + récupération de 1 mois (forte dose)	Témoins 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/j 3 M + 3 F 100 mg/kg/j 8 M + 8 F Témoins ayant récupéré 2 M + 2 F 100 mg/kg/j 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'une piètre condition physique. L'un des 6 chiens qui avaient reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état de santé. Une élévation de l'azote uréique du sang et une dilatation des tubes rénaux ont été observées à partir de 10 mg. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes rénaux est survenue aux deux doses les plus élevées. Ces modifications sont réversibles, car on n'a observé qu'une légère dilatation des tubes rénaux chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de récupération.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 & 13 doses) avec ou sans soluté physiologique)	Une basophilie et une dilatation tubulaires rénales (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après 6 et 13 doses chez des lapins qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique complémentaire. Les mêmes lésions rénales ont également été observées chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses ainsi que du soluté physiologique. Une élévation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium a été observée chez un lapin qui n'avait bu que très peu de soluté physiologique. Une augmentation de ces paramètres a été observée chez des animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

Tératologie

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Souris	25	100, 300, 1000 1000 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique (aucune hausse de l'azote uréique du sang).
Rat	35	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 ^e semaine du postpartum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans soluté physiologique, et à la 6 ^e semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu du soluté physiologique. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 ^e semaine chez les mâles et chez les femelles à la dose de 300 mg, avec ou sans soluté physiologique.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 avec soluté physiologique pour tous les groupes	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a noté une fréquence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges de l'avant-pied, os iliaque, astragale et(ou) calcanéum) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. Une incidence élevée de résorptions fœtales a été observée chez une lapine ayant reçu la dose de 1 mg.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon n'a été observé à des doses toxiques pour la mère. L'administration de doses de 0,125 mg et de 0,5 mg a entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de la consommation d'aliments, ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, l'administration de doses de 0,5 mg a produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubes contournés distaux et une dégénérescence des tubes rénaux.

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

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Rat	24 F & 24 M	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Les mâles ont reçu le médicament pendant 78 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice, le 20 ^e jour de la gestation.	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas reçu de soluté physiologique complémentaire, et durant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Aucun effet tératogène ni effet sur la fécondité n'a été observé. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1 (3 % à 8 % par rapport à 1 % dans le groupe témoin), du 1 ^{er} au 7 ^e jour du postpartum dans les groupes ayant reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans soluté physiologique). Diminution du poids moyen des ratons F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) le premier jour du postpartum dans tous les groupes n'ayant pas reçu de soluté physiologique.
Rat	20 F	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du postpartum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % par rapport à 0 % dans le groupe témoin) chez les ratons du 2 ^e au 7 ^e jour du postpartum. Au 21 ^e jour du postpartum, on a observé une diminution du poids des ratons (poids de 8 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans soluté physiologique. Aucun effet n'a été observé chez les groupes qui avaient reçu du soluté physiologique. Le développement postnatal n'a pas été affecté.

Génotoxicité

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

Carcinogénèse

Espèce	Durée de l'étude	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Souris CrI:CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F & 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles ayant reçu la dose de 135 mg. On a également observé une augmentation de l'incidence de néphrites chroniques graves chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats CRI:CD (SD) BR	105 semaines	50 F & 50 M	Orale	10, 30 90 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été observé. On a observé une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités par le médicament. Les formations sacculaires au niveau des vaisseaux rétiniens à la 100 ^e semaine de traitement étaient plus fréquentes chez les rats à qui l'on avait administré 30 ou 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubes rénaux à la fin de l'étude chez les mâles traités par le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une hausse de l'incidence de néphrites chroniques chez les femelles ayant reçu le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, la dose sans effet s'est révélée être celle de 10 mg).

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. Pharmacol* 1988;25:533-538.
8. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH. Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521. *Progress in Pharmacol* 1984;5:93-105.
9. Donohue JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.
10. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, 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. A three-way, single-dose fasting bioavailability study of lisinopril 20 mg tablets in normal, healthy, non-smoking male volunteers. Avril 1995. Données internes de Teva Canada Limitée.
 19. Monographie de Zestril, AstraZeneca Canada Inc., n° de contrôle de la présentation : 202914, date de révision : le 26 mai 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LISINOPRIL (TYPE Z) Comprimés de lisinopril, USP

Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z). Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-leur s'ils disposent de nouveaux renseignements sur TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) pour l'une des raisons suivantes :

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

Les effets de ce médicament :

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

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

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

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

Ne prenez pas TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) si vous :

- êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicamenteux de la préparation.
- avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue. Cette réaction se manifeste par des démangeaisons, de l'urticaire, des étourdissements, l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une

difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien que cela vous est arrivé.

- avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire, ce qui veut dire que vous êtes exposé à un plus grand risque de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux. Cette maladie peut être déclenchée par différents facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire.
- prenez du 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z);
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort.
- allaitez. TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) passe dans le lait maternel.
- prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
 - diabète;
 - maladie des reins;
 - taux élevés de potassium;
 - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle.
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
 - diabète accompagné de lésions à des organes cibles;
 - maladie des reins;
 - taux élevés de potassium;
 - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle;

On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « -SARTAN ».
- Les enfants de moins de 6 ans ne devraient pas prendre ce médicament.
- Les enfants et adolescents de 6 à 16 ans atteints de graves problèmes de reins ne devraient pas prendre ce médicament.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le lisinopril dihydraté.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, phosphate dicalcique, silice colloïdale stéarate de magnésium.

Chaque comprimé rose pâle à 5 mg et à 10 mg renferme également : AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6.

Chaque comprimé rose foncé à 20 mg renferme également : AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) sont offerts en trois teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

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

AVANT de commencer à prendre TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z), mentionnez à votre médecin, une infirmière ou votre pharmacien si :

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

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels que TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z), 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z). Il faut limiter votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, n'oubliez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) :
Médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner).

- L'allopurinol, un agent utilisé pour traiter la goutte.
- Les médicaments pour traiter le diabète tels que :
 - l'insuline;
 - les médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).

Votre dose de ces types de médicaments pourrait devoir être modifiée si vous les prenez en même temps que TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z).

- Le temsirolimus et l'évérolimus : des médicaments pour traiter le cancer.
- L'or, utilisé pour traiter l'arthrite rhumatoïde.
- Le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. : ibuprofène, naproxène et célécoxib.

- Les médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques (médicaments qui aident à uriner), les produits contenant de l'aliskirène ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Le sirolimus : un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe.
- Un 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 TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) exactement comme votre médecin vous 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. TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) peut être pris avec ou sans aliments.

Ne cessez pas de prendre vos comprimés même si vous vous sentez bien, à moins d'indication contraire de la part de votre médecin.

Dose habituelle :

Adultes

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

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

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

Enfants (6 ans ou plus)

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

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

Surdosage :

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

Dose oubliée :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements (ou sensation de tête légère), somnolence, fatigue, maux de tête, faiblesse (perte de force);
- toux, écoulement nasal;
- démangeaisons, psoriasis, douleur aux sinus, éruptions cutanées, respiration sifflante;
- douleur abdominale, diarrhée, nausées, douleur à l'estomac et troubles digestifs, vomissements;
- confusion, somnolence ou insomnie, perturbations de l'humeur (y compris des signes de dépression), hallucinations visuelles et/ou auditives, rêves étranges;
- perturbation du goût ou de l'odorat, bouche sèche, engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils;
- battements cardiaques rapides;
- impuissance;
- perte de cheveux;
- anémie.

Chez les patients présentant une tension artérielle élevée, les cas d'évanouissement sont rares. Toutefois, l'évanouissement peut être plus fréquent chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement	
Fréquent Hypotension : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement		
	Hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		✓	
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
	Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des 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.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement		
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux.		✓	
Très rare	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : toute combinaison d'éruption cutanée qui démange, de rougeur, de cloques et de desquamation touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, s'accompagnant de fièvre, de frissons, d'un mal de tête, de toux, de courbatures ou de douleur articulaire.			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Les plaquettes alvéolées doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

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

Retournez tous les comprimés non utilisés de TEVA-LISINOPRIL (TYPE Z) à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

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

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

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada
www.tevacanada.com

Dernière révision : 11 décembre 2017