

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **SANDOZ LISINOPRIL**

(comprimés de lisinopril, USP)

5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville (Québec) Canada
J4B 7K8

Date de révision : 16 août 2017

N° de contrôle : 207065

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}SANDOZ LISINOPRIL

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

Pharmacodynamie

Hypertension

Adultes : L'administration de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement avec le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a observé un effet antihypertensif 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses de ≥ 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 réalisée auprès de 115 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les sujets dont le poids était inférieur à 50 kg ont reçu une dose quotidienne de lisinopril de 0,625, de 2,5 ou de 20 mg et ceux dont le poids était d'au moins 50 kg ont reçu une dose quotidienne de lisinopril de 1,25, de 5 ou de 40 mg. Après deux semaines, l'administration monoquotidienne de lisinopril a entraîné une réduction de la tension artérielle lors de l'effet minimal qui était proportionnelle à la dose. On a démontré un effet antihypertensif constant à des doses supérieures à 1,25 mg (0,02 mg/kg). Cet effet s'est confirmé au cours d'une période de sevrage. En effet, on a observé une tension artérielle diastolique supérieure d'environ 9 mmHg chez les sujets répartis au hasard dans le groupe placebo, comparativement à ceux répartis au hasard ayant poursuivi leur traitement au moyen de doses modérées et élevées de lisinopril. L'effet antihypertensif proportionnel à la dose du lisinopril était constant pour bon nombre de sous-groupes démographiques : âge, classification de Tanner, sexe et race. Le lisinopril a été généralement bien toléré pendant l'étude.

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 de 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.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

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 chronique. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des

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

Pharmacocinétique

Le pic de concentration sérique de lisinopril est atteint environ 7 heures après l'administration orale du médicament, bien que chez les patients qui viennent de subir un infarctus du myocarde, on a observé une augmentation du temps pour atteindre une concentration sérique maximale (8 à 10 heures). Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'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.

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

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

Adultes : Dans une étude menée chez des volontaires âgés (≥ 65 ans) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées et des valeurs plus élevées de l'aire sous la courbe (ASC) que celles observées chez des volontaires jeunes en bonne santé qui avaient reçu une dose similaire. 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 du lisinopril chez les sujets âgés, notamment en présence d'ICC.

L'élimination du lisinopril chez les patients atteints d'une insuffisance rénale est similaire à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le taux de filtration glomérulaire (TFG) se situe >30 ml/min. Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 ml/min, les concentrations maximale et minimale de lisinopril augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre est retardé (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

Enfants et adolescents (6 à 16 ans) : On a étudié la pharmacocinétique du lisinopril chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un TFG à 30 mL/min/1,73 m². La concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre du lisinopril a été observée dans les 6 heures suivant l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, et l'élimination urinaire a montré que son taux d'absorption était d'environ 28 %. Ces résultats sont similaires à ceux déjà observés chez les adultes. En général, la clairance orale du lisinopril (clairance générale/ biodisponibilité absolue) chez un enfant de 30 kg est de 10 L/h et elle augmente de façon proportionnelle à la fonction rénale.

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Hypertension

Sandoz Lisinopril est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et rénovasculaire. On peut l'employer seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. Une grande majorité de patients (> 80 %) souffrant d'hypertension grave ont besoin d'une association thérapeutique. Sandoz Lisinopril a été utilisé en association avec des bêta-bloquants et des bloqueurs des canaux calciques, mais on possède peu de données sur les résultats de telles associations

Insuffisance cardiaque

Sandoz Lisinopril est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique comme traitement d'appoint aux diurétiques et, dans les cas appropriés, un dérivé digitalique. Le traitement avec Sandoz Lisinopril ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital.

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

L'utilisation de Sandoz Lisinopril doit faire l'objet de précautions particulières en raison du risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

CONTRE-INDICATIONS

Le 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;
- présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- 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, Oedème de Quincke);
- 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).
- allaitent (voir MISES EN GARDE, Cas particuliers, Allaitement).
- prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke.
- prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
 - un diabète (de type 1 ou de type 2);
 - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - 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).
- 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).

L'administration concomitante de Sandoz Lisinopril et d'un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril) est contre-indiquée. Ne pas administrer Sandoz Lisinopril dans les 36 heures suivant le passage au sacubitril/valsartan ou l'abandon de ce traitement d'association, qui contient un inhibiteur de la néprilysine (voir MISES EN GARDE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE

Mises en garde graves et précautions

L'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès qu'on constate une grossesse, il faut cesser la prise de Sandoz Lisinopril le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE, Grossesse et RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS).

Œdème de Quincke

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par lisinopril, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement l'administration de Sandoz Lisinopril et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'œdème se résorbe. Lorsque l'œdème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant. Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème de Quincke associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. En cas d'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'adrénaline par voie sous-cutanée (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.

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

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

Les patients 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).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la néprilysine peuvent présenter un risque accru d'angioedème (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tels que le lisinopril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en association avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). En conséquence, l'utilisation du lisinopril en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients. De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (notamment le lisinopril) avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskiren, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, 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 de lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou peut-être encore chez les patients qui souffrent d'hypertension rénovasculaire avec hypersécrétion de rénine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque congestive 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. En raison 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 deux 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).

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

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

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et dont la tension artérielle est normale ou basse, une baisse additionnelle de la tension artérielle générale peut survenir avec le lisinopril. Si l'hypotension survient, une diminution de la dose ou l'arrêt du lisinopril pourrait se révéler nécessaire.

Neutropénie/Agranulocytose

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, 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 foetales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser le plus tôt possible le traitement avec Sandoz Lisinopril

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

rénale du fœtus; l'oligoamnios dans ce contexte s'accompagnait de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire. On a également signalé des cas de naissances prématurées, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que de malformations neurologiques à la suite d'une exposition durant le premier trimestre de la grossesse.

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, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique; le lisinopril pourrait être, en principe, également éliminé par une exsanguinotransfusion, bien que ce procédé n'ait pas encore été mis à l'essai.

Résultats chez l'animal : On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril atteignant 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 jusqu'à des doses de 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1000 mg/kg par l'administration de solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré jusqu'à 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 post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21^e jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu un supplément de solution salée.

Le lisinopril, à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'il a été administré pendant toute la période organogène à des lapines recevant un supplément de solution salée. Le supplément de solution salée (solution physiologique salée au lieu de l'eau du robinet) a été utilisé pour éliminer les effets maternotoxiques et permettre l'évaluation du potentiel tératogène au niveau posologique le plus élevé possible. Le lapin s'est révélé extrêmement sensible aux inhibiteurs de l'ECA (captopril et énalapril); l'effet toxique de ces médicaments sur le fœtus et sur la mère était manifeste à des doses égales ou inférieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'humain.

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

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

Allaitement

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

Race

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

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (y compris le lisinopril) ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) [voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren].

Dans les cas d'infarctus aigu du myocarde, le lisinopril ne doit pas être administré aux patients présentant un dysfonctionnement rénal (taux de créatinine sérique supérieur à 177 mc mol/L et/ou une protéinurie dépassant 500 mg/24 heures). En cas d'apparition d'un dysfonctionnement rénal pendant le traitement par Sandoz Lisinopril (créatinine sérique dépassant 265 mc mol/L ou le double de la valeur mesurée avant le traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement par Sandoz Lisinopril.

L'utilisation de Sandoz Lisinopril doit s'accompagner d'une évaluation appropriée 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 de 100 mm Hg ou moins, ou qui sont en état de choc cardiogénique.

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

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

Hypoglycémie

On doit aviser les patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, qui amorcent un traitement au moyen d'un inhibiteur de l'ECA, de surveiller attentivement l'apparition d'une hypoglycémie, surtout au cours du premier mois de traitement avec une telle association. L'hypoglycémie serait plus susceptible de survenir au cours des premières semaines du traitement d'association, ou en présence de dysfonction rénale (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

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

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant la vie 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

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

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (\leq 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (jusqu'à 5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive à l'hyperkaliémie (6,4 % vs 3,5 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement nécessité 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. Les facteurs pouvant causer une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole) et/ou de substituts de sel contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprim) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques d'épargne potassique ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique peut entraîner une augmentation significative du taux de potassium sérique, particulièrement chez les patients ayant une fonction rénale altérée. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles.

Si l'administration concomitante de ces produits et de lisinopril est jugée appropriée, la prudence et un suivi fréquent du taux de potassium sérique s'imposent.

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.

Le lisinopril 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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Des cas d'hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique), d'ictère et de hausses marquées d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique (ou des deux) sont survenus en cours de

traitement avec le lisinopril chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

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 le lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique). Si un patient recevant Sandoz Lisinopril éprouve des symptômes inexpliqués (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS), surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par Sandoz Lisinopril.

Il n'existe pas d'études valables chez les patients atteints d'une cirrhose et/ou d'un dysfonctionnement hépatique. Sandoz Lisinopril 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 de lisinopril ou la diminution de la dose.

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

Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

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

Personnes âgées

En règle générale, la réponse de la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes du lisinopril. Toutefois, les résultats d'études de pharmacocinétique indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les patients âgés, de sorte que, chez ces patients, le réglage de la posologie doit se faire avec précaution (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse

Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérèse avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces

réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Risques professionnels

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques

Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale de lisinopril. On peut réduire les risques d'hypotension symptomatique avec le lisinopril si l'on interrompt la prise du diurétique avant le début du traitement ou si l'on diminue la dose initiale de lisinopril, ou si l'on applique ces deux mesures simultanément (voir MISES EN GARDE, Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypotension - Patients qui prennent des antihypertenseurs

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

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

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente des taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. Les sels diététiques contenant du potassium ou les autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprim) devraient être également utilisés avec précaution (voir également PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Or - Réactions nitritoïdes

De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes de vasodilatation, comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été signalés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris le lisinopril.

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

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertensifs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

Chez certains patients présentant une dysfonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) traités au moyen d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été signalés. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.

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

Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren

Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'administration concomitante d'ARA, d'inhibiteurs de l'ECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), et PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques laissent croire que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) provoque une hausse de l'effet hypoglycémiant entraînant un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus probable

durant les premières semaines du traitement concomitant et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Activateurs tissulaires du plasminogène

Un traitement concomitant avec des activateurs tissulaires du plasminogène pourrait accroître le risque d'œdème de Quincke. Il convient de surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après l'instauration d'un traitement par activateur tissulaire du plasminogène sous forme de perfusion.

Médicaments pouvant accroître le risque d'œdème de Quincke

Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) ou un activateur tissulaire du plasminogène peut accroître le risque d'œdème de Quincke. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir MISES EN GARDE, OEdème de Quincke).

Inhibiteurs de la néprilysine

Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril) peuvent présenter un risque accru d'angioœdème (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours d'études contrôlées sur 3269 patients dont 2633 cas d'hypertension et 636 cas d'insuffisance cardiaque congestive, à l'exclusion des patients atteints d'ICC qui participaient à l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), les effets cliniques indésirables les plus fréquents ont été les suivants : étourdissements (4,4 %), céphalées (5,6 %), asthénie/fatigue (2,7 %), diarrhée (1,8 %) et toux (3,0 %), tous plus fréquentes qu'avec le placebo. Il a été nécessaire d'arrêter le traitement chez 5,9 % des patients.

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

**Fréquence des effets indésirables chez les patients traités avec le lisinopril au cours
d'études cliniques contrôlées**

	Hypertension (2633 patients) %	Insuffisance cardiaque congestive (636 patients) %
Réactions 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
Dysrythmies	0,5	0,6
Réactions gastro-intestinales		
Diarrhée	1,8	6,1
Nausées	1,9	4,9
Vomissements	1,1	2,4
Dyspepsie	0,5	1,9
Anorexie	0,4	1,4
Constipation	0,2	0,8
Flatulence	0,3	0,5
Réactions du système nerveux		
Étourdissements	4,4	14,2
Céphalées	5,6	4,6
Paresthésie	0,5	2,8
Dépression	0,7	1,1
Somnolence	0,8	0,6
Insomnie	0,3	2,4
Vertiges	0,2	0,2
Réactions des voies respiratoires		
Toux	3,0	6,4
Dyspnée	0,4	7,4
Orthopnée	0,1	0,9
Réactions dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,0	5,0
Prurit	0,5	1,4
Réactions musculaires		
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

	Hypertension (2633 patients) %	Insuffisance cardiaque congestive (636 patients) %
Autres réactions		
Asthénie/fatigue	2,7	7,1
Vision 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 des patients traités avec le lisinopril (0,1 %). L'œdème de Quincke peut être mortel s'il est associé à un œdème du larynx. Si l'œdème apparaît sur le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte et/ou le larynx, on doit interrompre immédiatement la prise de Sandoz Lisinopril et instaurer un traitement approprié (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).

Des cas d'œdème de Quincke intestinal ont été signalés très rarement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril.

Hypotension

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

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

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées (≤ 35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles (≤ 5 mg), risque de prédisposer les patients à l'apparition de symptômes liés à l'hypotension, notamment les étourdissements (18,9 % vs 12,1 %), la syncope (7,0 % vs 5,1 %) et l'hypotension (10,8 % vs 6,7 %). Ces manifestations ont pu être traitées et ont rarement nécessité 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, menée au su, 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 :

Effet indésirable	Témoin n=4729 %	Lisinopril n=4713 %	Lisinopril + NG n=4722 %	NG seule n=4731 %
Hypotension 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

Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

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

Analyses de laboratoire

Électrolytes sériques

Des cas d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie ont été signalés (voir PRÉCAUTIONS).

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 avec 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'insuffisance cardiaque congestive et recevant également des diurétiques prenant de 2,5 à 20 mg de lisinopril, 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 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 à une augmentation du taux de créatinine sérique (9,9 % vs 7,0 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement nécessité l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à l'augmentation du taux de créatinine sérique se chiffrait 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 avec le lisinopril; ces réductions ont rarement été importantes sur le plan clinique chez les patients qui ne présentaient pas d'autres causes d'anémie.

Une anémie hémolytique a été signalée, quoique rarement.

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

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs

Troubles cardiaques et vasculaires

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

Peu fréquents : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux peut-être secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque [voir PRÉCAUTIONS, Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde]), 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, nausées, troubles digestifs

Rares : Sécheresse buccale

Très rares : Angio-oedème intestinal (voir MISES EN GARDE, OEdème de Quincke et EFFETS INDÉSIRABLES, OEdème 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 recevant le lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

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

Rares : Alopécie, psoriasis, urticaire

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

On a signalé un complexe de symptômes pouvant comprendre : fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée,

éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité, ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent aussi se produire.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal

Rares : Insuffisance rénale aiguë, urémie

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

Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu fréquents : Asthénie, fatigue

Résultats des analyses

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

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

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Parmi les symptômes du surdosage, citons l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant reçu une surdose doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à en accélérer l'élimination. La manifestation la plus probable en cas de surdosage serait une hypotension qui pourrait être traitée, le cas échéant, par une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée. L'administration d'angiotensine II, si on en a à portée de la main, peut se révéler bénéfique. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse d'une solution salée. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. La posologie doit être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule dose. Chez certains patients, la réduction optimale de la tension artérielle peut se manifester seulement après deux à quatre 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 par jour. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si un contrôle tensionnel satisfaisant se maintient 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 par jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de Sandoz Lisinopril 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 Sandoz Lisinopril.

Patients traités aux diurétiques

Chez les hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de Sandoz Lisinopril peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue 2-3 jours avant d'entreprendre le traitement avec Sandoz Lisinopril afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). La posologie de Sandoz Lisinopril devrait être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de Sandoz Lisinopril 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 et garder le patient sous surveillance médicale pendant ≥ 2 heures, puis pendant ≥ 1 heure de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension, 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 sodique pour quelque raison que ce soit, ou ceux qui souffrent d'hypertension rénovasculaire.

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie devrait être réglée en fonction de la clairance de la créatinine, comme l'indique le tableau ci-dessous :

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

* La posologie et la fréquence d'administration devraient être réglées en fonction de la réponse de 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 par jour.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex., polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité).

Posologie chez les personnes âgées

En général, la réponse de la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes du lisinopril. Les études pharmacocinétiques indiquent toutefois que le taux sanguin maximum et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps sont doublés chez les patients plus âgés de sorte que l'on devrait porter une attention particulière aux ajustements posologiques.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance cardiaque congestive

Sandoz Lisinopril doit être utilisé comme traitement d'appoint avec un diurétique et, dans les cas appropriés, un dérivé digitalique. 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 avec Sandoz Lisinopril, 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'amorcer le traitement, il faut tenir compte de la prise récente de diurétiques et des risques d'hypovolémie et de déplétion sodique grave. On doit réduire, si c'est possible, la dose du diurétique avant de commencer le traitement.

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Au besoin, on doit augmenter graduellement la dose de Sandoz Lisinopril:

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Le traitement peut être institué dès les premières 24 heures après l'apparition des symptômes d'infarctus aigu du myocarde chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

La première dose de Sandoz Lisinopril est de 5 mg par voie orale, suivie de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures et, par la suite, de 10 mg une fois par jour.

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

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

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

Le lisinopril est compatible avec la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse.

Enfants et adolescents (6 à 16 ans)

Chez les sujets qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être individualisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients dont le poids est de 20 kg à moins de 50 kg, et de 5 mg chez ceux dont le poids est égal ou supérieur à 50 kg. Sandoz Lisinopril doit être administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients dont le poids est de 20 kg à moins de 50 kg, et de 40 mg chez ceux dont le poids est égal

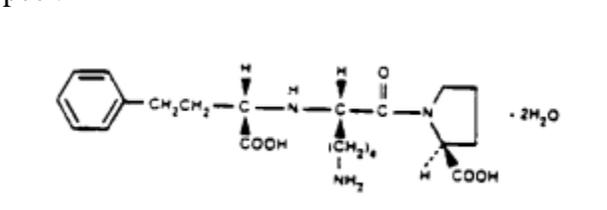
ou supérieur à 50 kg (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique et Pharmacocinétique).

Sandoz Lisinopril n'est pas recommandé chez les patients en pédiatrie de moins de 6 ans ou chez ceux qui présentent un TFG <30 mL/min/1,73 m² (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique et Pharmacocinétique).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : lisinopril dihydraté
Nom chimique : Dihydrate de (S)-1-[N2-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L proline.
Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$

Masse moléculaire : 441,53 g/mol

Description : Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Sandoz Lisinopril est offert en comprimés à 5 mg, à 10 mg et à 20 mg pour administration orale. En plus de l'ingrédient médicamenteux lisinopril, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Les comprimés Sandoz Lisinopril à 5 mg sont roses, ronds, convexes, sans enrobage, avec une sécante d'un côté et gravés «SZ 5» de l'autre côté.

Les comprimés Sandoz Lisinopril à 10 mg sont uniformément rouge, tacheté, ronds, biconvexes, sans enrobage, avec une sécante d'un côté.

Les comprimés Sandoz Lisinopril à 20 mg sont uniformément rouge, tacheté, ronds, biconvexes, sans enrobage, gravés «SZ 20» d'un côté.

Les comprimés Sandoz Lisinopril sont offerts en bouteilles de 100 comprimés et en boîtes de plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative aveugle, à répartition aléatoire, croisée tridirectionnelle des comprimés de lisinopril à 20 mg chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé (âgés entre 18 et 50 ans) à jeun a été menée. Les données de biodisponibilité ont été mesurées, et les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous.

Lisinopril (un comprimé de 20 mg) À partir de données mesurées non corrigées quant à la teneur Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)							
Paramètre	Sandoz Lisinopril comprimé de 20 mg (A)	‡Prinivil® comprimé de 20 mg Merck Canada (B)	†Zestril® comprimé de 20 mg, AstraZeneca Canada (C)	Ratio en % des moyennes géométriques (A/B)	Intervalle de confiance à 90 % (A/B)	Ratio à % des moyennes géométriques (A/C)	Intervalle de confiance à 90 % (A/C)
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/ml)	1274,60 1393,71 (33,77)	1228,48 1313,65 (27,86)	1116,06 1198,39 (29,70)	103,75	95,26-113,00	114,21	104,83-124,41
ASC _∞ (ng·h/ml)	1295,80 1413,74 (33,29)	1249,36 1332,82 (27,30)	1137,95 1218,92 (29,15)	103,72	95,39-112,77	113,87	104,71-23,84
C _{max} (ng/ml)	89,02 97,99 (36,62)	90,27 96,87 (29,23)	77,69 84,42 (33,25)	98,61	89,7-109,04	114,58	103,59-126,74
T _{max} ** (h)	6,87 (4,50-10,0)	6,70 (5,00-8,00)	6,52 (4,00-8,02)				
T _{1/2} * (h)	12,46 (14,34)	12,66 (13,94)	13,10 (13,76)				

* Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

‡Prinivil® est fabriqué par Merck, Canada, a été acheté au Canada

†Zestril® est fabriqué par AstraZeneca, Canada, a été acheté au Canada

** Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

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

EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

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

TOXICOLOGIE

A. Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de DL₅₀ :

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	Mâle	Oral	>20
Souris	Femelle	Oral	>20
Rat	Mâle	Oral	>20
Rat	Femelle	Oral	>20
Chien	Mâle	Oral	>6
Chien	Femelle	Oral	>6
Souris	Mâle	Intraveineuse	>10
Souris	Femelle	Intraveineuse	>10
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	>10
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	>10

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

B. Toxicologie subaiguë ou chronique

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F +10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, baisses de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % de la masse cardiaque chez les rates.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution de la masse cardiaque (7 à 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 à 14 % chez les mâles. On a noté aussi : hausse de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie tubulaire rénale focale.
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2,5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la néphrite interstitielle focale.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg, hausse d'incidence de basophilie tubulaire rénale, et nécrose focale de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une hausse d'incidence de la basophilie tubulaire a persisté chez des rats ayant reçu 300 ou 3000 mg/kg/jour.

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

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Oral	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'apport de sel a empêché une diminution du gain pondéral et une hausse de l'azote uréique sérique à 30 et 60 mg. Baisse de la masse cardiaque à 30 et 60 mg supprimées par apport de sel seulement chez les mâles à 30 mg. À 30 et 60 mg, changements rénaux causés par régime hyposodé (dégénérescence tubulaire rénale et basophilie tubulaire rénale) empêchés par l'apport de sel. Érosions gastriques légères ou changements nécrotiques observés chez 1 ou 2 des 30 rats ayant reçu 30 ou 60 mg. Changements non observés chez des rats ayant reçu un apport de sel à ces doses; toutefois, le lien entre l'amélioration et l'apport de sel est incertain en raison de la faible incidence de ce changement, que l'on peut aussi voir chez des animaux non traités.
Rat	5 jours et 6 jours de rétablissement	8 M	Oral	5, 300	Hausse de consommation de solution salée à 2 % pendant le traitement à 5 mg et aux jours 2 à 4 après le traitement à 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Oral	3, 10, 30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec intervalle de 1 mois	5 F + 5 M	Oral	3, 10, 30	À 10 mg, baisse de concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée d'azote uréique et de créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le tout relié à une urémie. À 30 mg, hausse d'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse de sodium (à 4 mEq/L) et du chlorure sériques (à 3 mEq/ml). À 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque moyenne (13 à 15 %).
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5 F + 5 M	Oral	3, 5, 15	À 15 mg, hausse de l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). À toutes les doses, baisse du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/ml) et augmentation du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/ml).
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60/90 avec et sans solution salée	L'apport de sel a empêché une hausse d'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 mg pendant 8 jours suivis de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	7 jours	4 F + 4 M	IV	60, 90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 ml/kg 1 heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/ml) et une baisse du chlorure sérique (en moyenne à 0,4 mEq/ml) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus, hausse de l'azote uréique sanguin, baisse de la densité de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mortalité. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubes rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet relié au médicament à 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jour 8 M/8 F Rétablissement témoin 2 M + 2 F 100 mg/kg/jour 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général. Un des 6 chiens ayant reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état général. À 10 mg ou plus, on a observé une hausse de l'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux 2 niveaux posologiques les plus élevés. Les changements sont réversibles, car seule une légère dilatation des tubules rénaux était présente chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Basophilie tubulaire rénale et dilatation tubulaire rénale (considérées comme séquelles de la nécrose) après 6 et 13 doses chez des lapins n'ayant pas reçu d'apport de sel. Deux lapins ayant reçu une solution salée (6 doses) présentaient la même lésion rénale. Un lapin n'a bu que très peu de solution salée et présentait une hausse de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium. Hausse de ces paramètres observée chez des animaux n'ayant pas reçu d'apport de sel après 1, 6 et 13 doses.

C. Études tératologiques

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

D. Études de fécondité, de gestation tardive et de lactation, avec évaluation postnatale

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

E. Études de génotoxicité

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

F. Études du pouvoir cancérigène

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

RÉFÉRENCES

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL. Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertens* 1985;3:47-53.
2. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, et al. Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: Relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-70.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, et al. 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;14:363-8.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Feber F, Gavras H, et al. 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;11:461-7.
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. *Curr Therap Res* 1985;37:342-51.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, et al. Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: A multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S89-S97.
7. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, et al. Lisinopril: Dose-peak effect relationship in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:533-8.
8. Dahlöf B, Himmelmann A. The effect of lisinopril on left ventricular morphology and function: Focus on hypertensive cardiac hypertrophy. *Rev Comtemp Pharmacother* 1993;4(2):123-31.
9. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH. Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521. *Prog Pharmacol* 1984;5:93-105.
10. 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):31-4.
11. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirilin P, et al. 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):1240-6.

12. 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;343:1115-22.
13. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P. Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S69-S71.
14. 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
15. 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;14:347-55.
16. Myers MG, Carruthers SG, Leenen FHH, Haynes RB. Recommendations from the Canadian Hypertension Society Consensus Conference on the Pharmacologic Treatment of Hypertension: Consensus Conference Report. *Can Med Assoc J* 1989;140:1141-6.
17. Powers ER, Chiaramida A, DeMaria AN, Giles TD, Hackshaw B, Hart W, et al. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
18. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, et al. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984;53(1):116-9.
19. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vassil TC, et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:357-62.
21. Prinivil, monographie de produit, Merck Canada Inc. 31 juillet 2018, N° de contrôle : 215717.
22. Zestril, monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc., 26 mai 2017, N° de contrôle : 202914.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE
VOTRE MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**PrSandoz Lisinopril
(comprimés de lisinopril)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Sandoz Lisinopril et à chaque renouvellement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de Sandoz Lisinopril. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Sandoz Lisinopril.

Mises en garde et précautions importantes

- **Vous ne devez pas prendre Sandoz Lisinopril pendant votre grossesse. La prise de Sandoz Lisinopril pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant le traitement avec Sandoz Lisinopril, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible**

Les raisons d'utiliser Sandoz Lisinopril

Sandoz Lisinopril est utilisé pour :

- traiter l'hypertension (tension artérielle élevée);
- traiter l'insuffisance cardiaque;
- diminuer le risque de nouvelle crise cardiaque.
-

Il peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments pour traiter votre affection.

Comment Sandoz Lisinopril agit-il?

Sandoz Lisinopril appartient à une classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les médicaments de cette classe agissent en empêchant l'organisme de produire l'angiotensine II, une substance chimique. Lorsque cette substance pénètre dans votre sang :

- vos vaisseaux sanguins rétrécissent. Lorsque cela se produit, le sang a moins d'espace pour circuler;
- elle déclenche également la sécrétion d'une hormone qui incite l'organisme à retenir l'eau.

La présence d'une plus grande quantité d'eau dans un espace restreint entraînera une augmentation de votre tension artérielle.

Les inhibiteurs de l'ECA aident à réduire votre tension artérielle en diminuant :

- la quantité d'angiotensine II dans votre organisme. Cela permet aux vaisseaux sanguins de se détendre et de s'élargir, ce qui facilite la circulation du sang;
- la quantité d'eau retenue par l'organisme.

La diminution de votre tension artérielle permet au coeur de pomper le sang plus facilement.

Elle peut également aider le coeur à mieux fonctionner en cas d'insuffisance cardiaque.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, ni l'insuffisance cardiaque, mais il aide à maîtriser ces affections.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Lisinopril?

Ingrédient médicamenteux : Lisinopril dihydraté

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, mannitol, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

Sandoz Lisinopril est offert sous forme de :

Comprimés à 5 mg (rose), à 10 mg (uniformément rouge, tacheté) et à 20 mg (uniformément rouge, tacheté).

Ne prenez pas Sandoz Lisinopril si :

- vous êtes allergique au lisinopril ou à tout autre ingrédient de Sandoz Lisinopril.
- vous avez déjà souffert d'une réaction allergique (oedème angioneurotique) :
 - a) à tout autre inhibiteur de l'ECA. Vous pouvez savoir que vous prenez ou avez pris un inhibiteur de l'ECA puisque tous les médicaments de cette classe contiennent un ingrédient dont le nom se termine par « PRIL » (par exemple, enalapril et captopril); ou
 - b) et que vous avez reçu un diagnostic d'oedème angioneurotique héréditaire. Cela signifie que vous êtes exposé à un risque accru de réaction allergique qui vous a été transmis par l'un de vos parents; ou
 - c) dont la cause est inconnue.

Parmi les signes de réaction allergique, on compte :

- une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge;
- une difficulté subite à respirer ou à avaler.

Si vous avez déjà souffert d'une telle réaction, assurez-vous d'en informer votre médecin, l'infirmière ou le pharmacien.

- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale et que vous prenez déjà :
 - un médicament contenant de l'aliskiren (comme Rasilez) pour abaisser votre tension artérielle; ou
 - un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (médicament dont le nom d'un des ingrédients se termine par « SARTAN »).

Il n'est pas recommandé de prendre ces médicaments en même temps que Sandoz Lisinopril.

- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril). Ne prenez pas Sandoz Lisinopril au moins 36 heures avant ou après la prise du sacubitril/valsartan, un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Lisinopril afin d'éviter les effets secondaires et d'assurer l'emploi approprié du médicament. Signalez tout problème de santé que vous pourriez avoir à votre professionnel de la santé, notamment :

- vous allaitez. Il est possible que Sandoz Lisinopril passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec Sandoz Lisinopril;
- vous avez une maladie du foie;
- votre tension artérielle est faible;
- vous souffrez d'une maladie du coeur ou des vaisseaux sanguins;
- vous êtes exposé à un risque de taux élevés de potassium dans le sang. Cela peut être grave et survenir si : vous prenez :
 - un succédané du sel qui contient du potassium;
 - un supplément de potassium;
 - un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau et qui fait en sorte que votre organisme retient le potassium, comme la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride);
 - d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprime);
- vous êtes atteint de diabète ou d'autres problèmes rénaux;
- vous êtes atteint de diabète et vous prenez des antidiabétiques oraux ou de l'insuline. Vous devriez surveiller attentivement toute baisse de votre taux de glucose, surtout au cours du premier mois de traitement avec Sandoz Lisinopril;
- vous avez souffert récemment de vomissements excessifs ou de diarrhée grave;
- vous devez subir une intervention chirurgicale dentaire ou autre qui sera réalisée sous anesthésie. Informez le médecin ou le dentiste que vous prenez ce médicament.
- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril).

Autres mises en garde à connaître :

Faible tension artérielle : Vous pourriez vous sentir étourdi ou éprouver une sensation de tête légère :

- en particulier pendant les premiers jours suivant le début du traitement avec Sandoz Lisinopril. Si vous éprouvez ces symptômes, vous devriez vous allonger. Vous devriez éviter de conduire ou d'effectuer des

- tâches exigeant une attention particulière;
- pendant que vous effectuez de l'exercice, ou lorsqu'il fait chaud.
-

Si vous perdez connaissance, **cessez** de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin.

Analyses sanguines : Pendant votre traitement avec Sandoz Lisinopril, votre médecin pourrait réaliser des analyses sanguines afin de vérifier :

- le taux de globules blancs dans votre sang;
- le taux de potassium dans votre sang;
- le bon fonctionnement de vos reins.

Toux : Vous pourriez avoir une toux pendant votre traitement avec Sandoz Lisinopril. Cet effet disparaît généralement avec l'arrêt du traitement ou après une diminution de la dose.

Patients de race noire : Vous êtes exposé à un risque accru de réaction allergique (œdème angioneurotique).

Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants sont susceptibles d'interagir avec Sandoz Lisinopril :

- Médicaments qui réduisent la tension artérielle, notamment :
 - diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau)
 - médicaments à base d'aliskiren (comme Rasilez)
 - antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
 - autres médicaments utilisés pour diminuer la tension artérielle
- Médicaments pouvant accroître les taux de potassium dans votre sang, notamment :
 - diurétiques d'épargne potassique (comme la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride)
 - suppléments de potassium
 - succédanés du sel qui contiennent du potassium
 - autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprime)
- Médicaments utilisés pour le traitement du diabète (y compris les médicaments oraux et l'insuline)
- Lithium (utilisé pour le traitement de certains types de dépression)
- Or pour injection (sous forme d'aurothiomalate de sodium) utilisé pour le traitement de l'arthrite
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour réduire la douleur et l'enflure (comme le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib)
- Inhibiteurs de la protéine mTOR (comme le temsirolimus, le sirolimus et l'évérolimus). Ces médicaments sont utilisés pour diminuer la capacité de l'organisme à rejeter un greffon ou pour traiter certains cancers. La prise concomitante de ces médicaments avec Sandoz Lisinopril pourrait augmenter le risque d'œdème angioneurotique, une réaction allergique.
- Un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril). La prise concomitante d'un tel médicament avec Sandoz Lisinopril pourrait augmenter le risque d'angioedème, une réaction allergique.
- Indométhacine (utilisée pour le traitement de la douleur et de l'enflure)
- Activateur tissulaire du plasminogène : utilisé pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.
- Allopurinol : agent utilisé pour traiter la goutte.
- Certains médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance sont reconnus pour augmenter la tension artérielle. Parmi eux, on compte les médicaments :
 - pour maîtriser la faim;
 - pour le traitement de l'asthme;
 - pour le traitement du rhume et de la toux;
 - pour le traitement des allergies (comme le rhume des foins);
 - pour le traitement des problèmes sinusaux

Vous ne devriez pas prendre ces types de médicaments sauf si vous en avez d'abord discuté avec votre médecin.

Comment prendre Sandoz Lisinopril :

Avalez le comprimé en entier. Vous ne devez pas couper ou casser les comprimés. Si votre médecin vous a fourni des directives particulières, notamment s'il vous a demandé d'adopter un régime alimentaire faible en sodium ou de perdre du poids, vous devriez les suivre.

Prenez Sandoz Lisinopril :

- exactement comme votre médecin vous a dit de le faire;
- une fois par jour, environ à la même heure, tous les jours;
- avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

Votre médecin a choisi la dose vous convenant le mieux, selon vos besoins.

Même si vous vous sentez mieux, vous ne devez pas cesser de prendre ce médicament, à moins que votre médecin vous ait demandé de le faire.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de Sandoz Lisinopril, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Voici certains des symptômes d'une surdose :

- sensation de tête légère ou étourdissements. Ces symptômes peuvent survenir en raison d'une chute subite ou extrême de la tension artérielle.

Dose oubliée :

- Si **moins** de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre médicament, prenez-le dès que possible, puis revenez à votre horaire régulier.
- Si **plus** de 6 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre médicament, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec Sandoz Lisinopril?

En prenant Sandoz Lisinopril, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Toux sèche
- Maux de gorge
- Congestion ou écoulement nasal
- Fatigue ou faiblesse inhabituelle
- Maux de tête
- Douleur à l'abdomen
- Perte de cheveux
- Changements dans votre humeur ou confusion
- Altération du goût
- Impuissance (incapacité d'avoir une érection)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptômes / effets	Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez une assistance médicale d'urgence
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Faible tension artérielle : étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement, en particulier pendant les premiers jours suivant le début du traitement avec Sandoz Lisinopril, après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante lorsqu'il fait chaud.	✓		
Taux accrus de potassium : dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général.		✓	
Diarrhée	✓		
PEU FRÉQUENTS			
Réaction allergique (œdème angioneurotique) : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Troubles rénaux : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités (mains et pieds), fatigue.		✓	
Trouble du foie (jaunisse) : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids		✓	
Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier.		✓	
Éruption cutanée		✓	
RARES			
Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse.		✓	
Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Crise cardiaque : douleur ou gêne thoracique, douleur à la mâchoire, aux épaules, au bras ou au dos, essoufflement, transpiration, sensation de tête légère, nausées			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : faiblesse, difficulté à parler et à voir, maux de tête, étourdissements.			✓
Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) : toute combinaison de démangeaisons, d'éruptions cutanées, de rougeur, de vésication (apparition d'ampoules) et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs aux articulations			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Fièvre, perte d'appétit et démangeaisons		✓	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

§ Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html); (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>)

§ Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou

§ Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789

- Adresse postale : Programme Canada Vigilance

Santé Canada

Indice de l'adresse : 1908C

Ottawa (Ontario)

K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>)

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.

Entreposage :

Conserver les comprimés :

- dans un endroit frais et sec à la température de 15 °C à 30 °C;
- conservez les comprimés dans leur emballage d'origine;

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

Ne pas utiliser Sandoz Lisinopril après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.\

Retournez tous les comprimés non utilisés de Sandoz Lisinopril à votre pharmacien.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Lisinopril :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada ou le site de Sandoz Canada au www.sandoz.com, ou en téléphonant chez Sandoz Canada au 1-800-361-3062.

Pour signaler un effet secondaire lié à Sandoz Lisinopril, veuillez composer le -800-361-3062 ou par courriel au : medinfo@sandoz.com.

Ce dépliant a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 16 août 2018.