

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **PRINIVIL®**

(lisinopril, norme de Merck)  
comprimés à 10 mg et à 20 mg, pour administration par voie orale

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date d'approbation initiale :  
19 novembre 2008

Date de révision :  
27 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247696

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05-2021
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	05-2021

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	14
7.1.1 Femmes enceintes .....	14
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Enfants .....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	15
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	15
8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants .....	18
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	18
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	19

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement .....	20
9.4	Interactions médicament-médicament .....	20
9.5	Interactions médicament-aliment .....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	25
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>26</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>27</b>
<b>13.</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>27</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>28</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>28</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>39</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PRINIVIL® (comprimés de lisinopril) est indiqué pour :

- **Hypertension**

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

PRINIVIL® est indiqué dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique comme traitement d'appoint aux diurétiques et, dans les cas appropriés, à la digoxine. Le traitement avec PRINIVIL® ne devrait être entrepris que sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier.

- **Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde**

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

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

PRINIVIL® ne doit pas être administré dans les cas suivants : tension artérielle systolique inférieure à 100 mmHg, insuffisance rénale manifeste sur le plan clinique, antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lorsqu'on administre PRINIVIL®, on doit tenir compte des risques d'angioœdème (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 1.1 Enfants

- Enfants (moins de 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de PRINIVIL® chez les enfants âgés de moins de 6 ans et n'a donc pas autorisé d'indication d'utilisation pour cette population (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Enfants (6 à 16 ans) : Selon la base des données reçues et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PRINIVIL® chez les patients pédiatriques ont été établies; par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication de ce médicament pour utilisation pédiatrique (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 1.2 Personnes âgées

- Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

PRINIVIL® (comprimés de lisinopril) est contre-indiqué :

- chez les personnes qui sont allergiques à l'un des composants de ce produit;
- chez les patients qui ont déjà présenté un angioœdème avec un traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- chez les sujets qui présentent un angioœdème héréditaire ou idiopathique;
- chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, dont PRINIVIL®, et d'un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée (voir les sections 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#));
- l'administration concomitante de PRINIVIL® et d'un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril) est contre-indiquée. Ne pas administrer PRINIVIL® 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 les sections 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

- Administrés au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement avec PRINIVIL® devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Du fait que l'absorption des comprimés PRINIVIL® (comprimés de lisinopril) n'est pas influencée par l'ingestion d'aliments, le médicament peut être pris avant, pendant ou après les repas.
- PRINIVIL® doit être administré en une seule dose quotidienne prise à la même heure tous les jours.
- Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINIVIL®.
- La posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique du patient.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

- **Hypertension essentielle**

La dose d'attaque habituellement recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg, une fois par jour. La posologie doit être ajustée 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 des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. Dans les études cliniques contrôlées de longue durée, la dose maximale utilisée était de 80 mg par jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de PRINIVIL® 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 PRINIVIL®.

**Patients traités aux diurétiques :** Chez les hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de PRINIVIL® peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement avec PRINIVIL® afin de réduire les risques d'hypotension (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La posologie de PRINIVIL® devrait être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de PRINIVIL® 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 au moins deux heures, puis pendant une heure de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir les sections 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

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

Clairance de la créatinine		Dose d'attaque (mg/jour)
mL/s	mL/min	
0,5-1,17	31-70	5,0-10,0
0,17-0,49	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 ajustées 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 la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Posologie chez les 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 de PRINIVIL®. 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 personnes âgées, de sorte que, chez ces patients, l'ajustement de la posologie doit se faire avec précaution.

### **Hypertension rénovasculaire**

Il se peut que certains patients qui présentent une hypertension rénovasculaire, associée en particulier à une sténose bilatérale ou une sténose artérielle sur rein unique, réagissent trop fortement à la première dose de PRINIVIL®. On recommande, par conséquent, d'amorcer le traitement avec une dose plus faible de 2,5 ou de 5 mg. On peut ensuite ajuster la posologie en fonction de la réponse de la tension artérielle.

### **Insuffisance cardiaque**

PRINIVIL® doit être utilisé comme traitement d'appoint avec un diurétique et, dans les cas appropriés, de la digoxine. Le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. Il faut évaluer la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement avec PRINIVIL®, car on a rapporté des cas d'hypotension sévère et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Avant d'amorcer le traitement, il faut tenir compte de la prise récente de diurétiques et des risques d'hypovolémie et de déplétion sodée sévère. 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, elle peut être augmentée graduellement en fonction de la réponse du patient au traitement. La gamme posologique habituelle est de 5 à 20 mg par jour, administrés en une seule dose. L'ajustement de la posologie doit être effectué sur une période de 2 à 4 semaines ou plus rapidement en présence de signes et de symptômes résiduels d'insuffisance cardiaque.

### **Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde**

Le traitement avec PRINIVIL® peut être instauré dès les 24 premières heures qui suivent le début des symptômes d'infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable. Les patients devraient recevoir les traitements standard préconisés dans les cas appropriés (voir la section 1 [INDICATIONS](#)).

La dose initiale de lisinopril est de 5 mg, administrée par voie orale, suivie d'une dose de 5 mg après 24 heures, d'une dose de 10 mg après 48 heures et d'une dose monoquotidienne de 10 mg par la suite.

Les patients qui présentent une tension systolique basse (de 100 à 120 mmHg) à l'instauration du traitement ou durant les trois jours qui suivent l'infarctus devraient recevoir une dose plus faible de 2,5 mg par voie orale. On ne doit pas instaurer un traitement au moyen de PRINIVIL® chez les patients qui présentent un risque de détérioration hémodynamique grave (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Si, après trois jours de traitement, une hypotension se manifeste (tension systolique inférieure ou égale à 100 mmHg), on peut administrer une dose d'entretien de 5 mg par jour, avec des réductions temporaires à 2,5 mg, au besoin. En cas d'hypotension prolongée (tension systolique inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure), il faut cesser le traitement avec PRINIVIL®.

On devrait évaluer la fonction rénale des patients avant et pendant le traitement avec PRINIVIL® (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'administration du médicament devrait être maintenue pendant six semaines. Après cette période, les patients qui présentent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque devraient continuer à prendre PRINIVIL® (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

PRINIVIL® est compatible avec la nitroglycérine intraveineuse ou transdermique.

### Enfants

Chez les sujets qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les enfants 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. PRINIVIL® doit être administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction du patient; la dose maximale est 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 les sections 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.2 [Pharmacodynamie](#) et 10.3 [Pharmacocinétique](#)).

PRINIVIL® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez ceux qui présentent un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir les sections 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), 10.2 [Pharmacodynamie](#) et 10.3 [Pharmacocinétique](#)).

### 4.3

### 4.4

### 4.5 Dose oubliée

Il faut dire au patient qui oublie une dose de PRINIVIL® de la prendre dès qu'il s'aperçoit de son oubli, à condition que le laps de temps écoulé ne dépasse pas 6 heures, et de revenir ensuite à son horaire habituel. Il faut également aviser le patient de ne pas doubler la dose.

## 5 SURDOSAGE

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.

Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité](#)).

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 10 mg et de 20 mg	Amidon de maïs, amidon prégélifié, mannitol, oxyde de fer jaune ou rouge, ou les deux, phosphate de calcium et stéarate de magnésium.

Le comprimé PRINIVIL® à 10 mg est jaune pâle, de forme ovale, estampillé MSD 106 d'un côté et avec une rainure de l'autre – 28 comprimés en plaquettes.

Le comprimé PRINIVIL® à 20 mg est de couleur pêche, de forme ovale, estampillé MSD 207 d'un côté et avec une rainure de l'autre – 28 comprimés en plaquettes.

Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINIVIL®.

### COMPOSITION

PRINIVIL® est présenté sous forme de comprimés à 10 mg et 20 mg pour administration orale. En plus du principe actif, le lisinopril, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon prégélifié, mannitol, oxyde de fer, phosphate de calcium et stéarate de magnésium. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINIVIL®.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) à la section 3.

### Généralités

#### Angioedème

On a rapporté des cas d'angioedème chez les patients traités au moyen de PRINIVIL® (comprimés de lisinopril). L'angioedème, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un état de choc. Dès qu'un angioedème apparaît, on doit interrompre l'administration de PRINIVIL® et surveiller le patient jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Lorsque l'edème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, il peut être nécessaire de prolonger la période d'observation, car les traitements au moyen d'antihistaminiques et de corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants. Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un angioedème associé à un edème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'edème 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 1:1 000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète des symptômes.

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

Les patients qui ont des antécédents d'angioedème sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'angioedème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la protéine mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères, « mammalian target of rapamycin » en anglais) [p. ex., le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus] peuvent présenter un risque accru d'angioedème. La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance.

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 les sections 2 [CONTRE-INDICATIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) [p. ex., l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine] peuvent présenter un risque accru d'angioedème (voir la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance.

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

Voir la section 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **Cardiovasculaire**

#### **Double inhibition du système rénine-angiotensine**

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tels que PRINIVIL<sup>®</sup>, 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 (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). En conséquence, l'utilisation de PRINIVIL<sup>®</sup> en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir la section 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)). De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA (notamment PRINIVIL<sup>®</sup>) 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 sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

**Hypotension :** On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de PRINIVIL<sup>®</sup>, 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 la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause d'un risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit également suivre ces patients de près pendant les 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 la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Si l'hypotension survient au cours d'un traitement administré à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut prendre en considération l'arrêt du traitement au moyen de PRINIVIL® (voir les sections 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde](#)).

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

**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 mmHg ou moins, ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Les patients qui présentent une tension systolique basse (entre 100 et 120 mmHg) durant les trois jours qui suivent l'infarctus devraient recevoir une dose plus faible (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

#### **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.

PRINIVIL® doit être administré avec prudence à ces patients.

### **Oreille/nez/gorge**

On a rapporté une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait de PRINIVIL® ou la diminution de la dose.

On devrait tenir compte de cette manifestation dans le diagnostic différentiel de la toux.

### **Endocrinien/métabolisme**

**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 la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Hématologique**

**Neutropénie/agranulocytose :** Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées avec la prise d'inhibiteurs de l'ECA. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril. L'expérience accumulée à l'heure actuelle avec le médicament montre cependant que de tels cas sont rares. Il faut envisager de procéder périodiquement à une numération des leucocytes, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'insuffisance rénale.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

**Patients présentant une insuffisance hépatique :** Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces deux constantes simultanément, se sont produits durant un traitement avec le lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir la section 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

Si, au cours d'un traitement avec PRINIVIL®, le patient éprouve un symptôme inexplicé (voir la section [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)), notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, il faut interrompre l'administration de PRINIVIL®.

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. PRINIVIL® 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.

## Immunitaire

### **Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité**

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. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, angioœdème, difficulté respiratoire et hypotension sévère. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

### **Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse**

Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérèse (méthode d'épuration sélective des lipoprotéines de basse densité) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

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

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

## Rénal

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (y compris PRINIVIL®) 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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir les sections 2 [CONTRE-INDICATIONS](#) et 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)].

Dans l'infarctus aigu du myocarde, on ne devrait pas amorcer un traitement avec le lisinopril chez les patients atteints d'insuffisance rénale manifeste, déterminée par une concentration de la créatinine sérique supérieure à 177 µmol/L ou une protéinurie excédant 500 mg/24 heures. Si une insuffisance rénale survient durant le traitement avec PRINIVIL® (comprimés de lisinopril) [créatinine sérique supérieure à 265 µmol/L ou deux fois la valeur initiale], le médecin devrait envisager de cesser le traitement.

Le traitement avec PRINIVIL® devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

**Hyperkaliémie :** Lors d'études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez environ 0,1 % des patients hypertendus. 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 potassiques, de succédanés du sel contenant du potassium ou d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprime) [voir également la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)].

L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques d'épargne potassique, 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 avec une fonction rénale altérée. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles.

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les inhibiteurs de l'ECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement avec PRINIVIL® devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

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

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

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

Chez le nouveau-né, le lisinopril a été éliminé de la circulation au moyen d'une dialyse péritonéale, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique; le lisinopril pourrait être, en principe, également éliminé par une transfusion d'échange, bien que ce procédé n'ait pas encore été expérimenté.

### 7.1.2 Allaitement

La présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA a été signalée dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

### 7.1.3 Enfants

Les effets antihypertensifs du lisinopril ont été démontrés chez les enfants hypertendus de 6 à 16 ans. On ne dispose d'aucune donnée relative aux effets du lisinopril chez les enfants hypertendus de moins de 6 ans ou chez ceux présentant un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir les sections 10 [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### 7.1.4 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 de PRINIVIL®. 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, l'ajustement de la posologie doit se faire avec précaution (voir la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des étourdissements (4,4 %), des céphalées (5,6 %), de l'asthénie ou de la fatigue (2,7 %), de la diarrhée (1,8 %) et de la toux (3,0 %); toutes ces réactions se sont manifestées avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo.

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'insuffisance cardiaque durant un traitement avec PRINIVIL® (comprimés de lisinopril).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

**Tableau 2 – Fréquence des effets indésirables chez les patients traités avec PRINIVIL® dans des études cliniques contrôlées**

	<b>HYPERTENSION (2 633 PATIENTS) %</b>	<b>INSUFFISANCE CARDIAQUE (636 PATIENTS) %</b>
<b>Affections cardiovasculaires</b>		
Hypotension	0,8	5,2
Effets orthostatiques	0,9	1,3
Douleur thoracique	1,1	7,4
Angine	0,3	3,8

	<b>HYPERTENSION (2 633 PATIENTS) %</b>	<b>INSUFFISANCE CARDIAQUE (636 PATIENTS) %</b>
Œdème	0,6	2,5
Palpitations	0,8	1,9
Troubles du rythme	0,5	0,6
<b>Affections dermatologiques</b>		
Éruptions cutanées	1,0	5,0
Prurit	0,5	1,4
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
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
Flatulences	0,3	0,5
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissements	4,4	14,2
Céphalées	5,6	4,6
Paresthésie	0,5	2,8
Dépression	0,7	1,1
Somnolence	0,8	0,6
Insomnie	0,3	2,4
Vertiges	0,2	0,2
<b>Affections musculo-squelettiques</b>		
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
<b>Autres</b>		
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
<b>Affections respiratoires</b>		
Toux	3,0	6,4
Dyspnée	0,4	7,4
Orthopnée	0,1	0,9

### Angioœdème

On a rapporté des cas d'angioœdème chez les patients traités avec PRINIVIL® (0,1 %). L'angioœdème 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 ou le larynx, on doit interrompre immédiatement la prise de PRINIVIL® et instaurer un traitement approprié (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas d'angioœdème intestinal ont été rapportés très rarement avec les inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril.

### Hypotension

Une hypotension est survenue chez 0,8 % des patients hypertendus et 0,2 % ont souffert d'une syncope. L'hypotension ou la syncope ont motivé l'arrêt du traitement chez 0,3 % de ces patients (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

### 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 la section 1 [INDICATIONS](#)) 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<sup>e</sup> semaine chez les patients hospitalisés ont été les suivants :

**Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables chez les patients traités avec le lisinopril, la nitroglycérine transdermique, ou les deux à la fois, ou chez les témoins**

	Témoin	Lisinopril	Lisinopril + NG*	NG* seule
Effet indésirable	n = 4 729	n = 4 713	n = 4 722	n = 4 731
	(%)	(%)	(%)	(%)
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

\* NG : nitroglycérine

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

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

### 8.3

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

#### Conclusions de l'essai clinique

##### Électrolytes sériques

Des cas d'hyperkaliémie et d'hyponatrémie ont été rapportés (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

##### Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin 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 PRINIVIL® 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 la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et recevant également des diurétiques, on a constaté, dans 12,0 % des cas environ, une augmentation réversible des taux d'azote uréique sanguin (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.

##### 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 PRINIVIL®; 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 rapportée, 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 rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

##### 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 la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

##### 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'azote uréique sanguin (0,8 %), de créatinine sérique (0,1 %) et de potassium sérique (0,1 %).

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

### Autres effets indésirables observés dans les études cliniques contrôlées ou après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été rarement rapportés, tant au cours d'études cliniques contrôlées qu'après la commercialisation du produit :

#### Affections cardiovasculaires

- Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Tachycardie

#### Affections dermatologiques

- Alopécie
- Transpiration abondante
- Prurit
- Urticaire

#### Affections endocriniennes

- Syndrome d'antidiurèse inappropriée

#### Affections gastro-intestinales

- Douleur abdominale et indigestion
- Sécheresse buccale
- Pancréatite
- Vomissements

#### Affections hématologiques

- Anémie hémolytique

#### Affections hépatiques

- Hépatite
- Ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux)
- Troubles de la fonction hépatique
- Insuffisance hépatique

#### Affections métaboliques

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir la section 9 [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Affections du système nerveux

- Confusion mentale
- Troubles de l'humeur
- Paresthésie
- Vertiges

### **Affections des voies respiratoires**

- Bronchospasme
- Rhinite
- Sinusite

### **Affections cutanées sévères**

- Érythème polymorphe
- Pemphigus
- Syndrome de Stevens-Johnson
- Nécrolyse épidermique toxique
- Pseudolymphome cutané

### **Autres affections sensorielles**

- Troubles du goût

### **Affections de l'appareil génito-urinaire**

- Insuffisance rénale aiguë
- Impuissance
- Oligurie/anurie
- Troubles de la fonction rénale
- Urémie

On a rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre de la fièvre, une vascularite, une myalgie, une arthralgie/arthritis, la présence d'anticorps antinucléaires, une élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, une éosinophilie et une leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres réactions dermatologiques peuvent également se manifester.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

- Veuillez vous reporter à la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#).

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

- Veuillez vous reporter à la section 9.4 [Interactions médicament-médicament](#).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

- Aucune information n'est disponible.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

*Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).*

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique</b>		Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui du lisinopril.	Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec circonspection.
<b>Agents qui provoquent la libération de rénine</b>		L'effet antihypertensif de PRINIVIL® est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques).	
<b>Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren</b>		Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren a été associé à une hausse des cas d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Le recours à une double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale et n'est habituellement pas recommandé chez les autres patients.  Voir les sections 2 <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> et 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine.</a>
<b>Agents qui augmentent le taux de potassium sérique</b>		Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique.	Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtérene et l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence, car ils risquent de provoquer une augmentation importante des taux de potassium sérique. On recommande, en outre, de procéder à de fréquentes évaluations de ces taux. Les sels diététiques contenant du potassium ou les autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (p. ex., produits à base de triméthoprime) devraient être également utilisés avec précaution (voir également la section 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<b>Or</b>		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportés 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.	
<b>Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques</b>		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 les sections 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et 4 <a href="#">POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
<b>Sels de lithium</b>		Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite.	On doit surveiller avec beaucoup d'attention les taux sériques de lithium si l'on administre des sels de lithium.
<b>Inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR)</b>		Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la protéine mTOR (p. ex., le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus) peuvent présenter un risque accru d'angioedème.	La prudence est de mise lorsque ces médicaments sont pris en concomitance (voir la section 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
<b>Inhibiteurs de la néprilysine</b>		Les patients traités conjointement avec un inhibiteur de la néprilysine (p. ex., le sacubitril) peuvent présenter un risque accru d'angioedème.	Voir les sections 2 <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> et 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> .
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)</b>		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.  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'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.  Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		<p>l'angiotensine II peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont été rapportés.</p> <p>L'indométacine peut réduire l'efficacité antihypertensive de PRINIVIL® lorsqu'elle est administrée conjointement avec ce médicament.</p>	
<b>Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) [p. ex., l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine]</b>	É	Les patients qui reçoivent un traitement associant un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la DPP-4 peuvent présenter un risque accru d'angioedème.	On doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur de l'ECA (voir la section 7 <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

PRINIVIL® (comprimés de lisinopril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque et après un infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable.

L'ECA est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités avec PRINIVIL® et un diurétique thiazidique, aucune modification des taux de potassium sérique n'a pu être observée (voir la section 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

L'administration de PRINIVIL® 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 PRINIVIL®. 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 ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

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 neuf patients hypertendus, l'administration de PRINIVIL® 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 PRINIVIL® 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 PRINIVIL® 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.

Administré à des patients atteints d'insuffisance cardiaque, PRINIVIL® 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique du lisinopril chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un taux de filtration glomérulaire supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 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.

Des études effectuées chez des rats indiquent que le lisinopril franchit difficilement la barrière hémato-encéphalique.

Dans une étude menée chez des volontaires âgés (65 ans et plus) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées 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'insuffisance cardiaque. Au 7<sup>e</sup> 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'insuffisance cardiaque. On a également observé une diminution de la clairance rénale chez les sujets âgés, notamment en présence d'insuffisance cardiaque.

#### Absorption

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.

#### Distribution

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

**Métabolisme**

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est excrété dans l'urine totalement inchangé.

**Élimination**

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 se situe au-dessus de 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 la section 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

12

### 13. INFORMATION PHARMACEUTIQUES

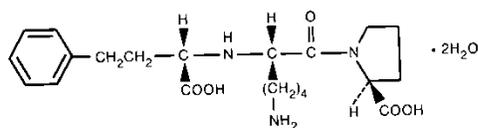
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Lisinopril

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>•2H<sub>2</sub>O; 441,53

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le lisinopril est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il possède trois centres chiraux et est optiquement actif. Les valeurs de pKa du lisinopril déterminées en milieu acido-basique à 25 °C par titrage potentiométrique sont de 2,5 et 4,0 pour pKa1 et pKa2, respectivement.

#### Caractéristiques du produit :

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

**Enfants :** 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.

Les données recueillies dans le cadre d'études cliniques et en vertu desquelles l'indication d'utilisation initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Résultats chez l'animal :** On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril atteignant 1 000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> 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 1 000 mg/kg avec l'addition d'une solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré jusqu'à 300 mg/kg/jour de lisinopril (188 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21<sup>e</sup> jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution salée complémentaire.

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

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

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

**Tableau 5 – Toxicologie**

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
<b>MODE D'ACTION</b>					
Inhibition <i>in vitro</i> de l'activité de l'ECA*	Plasma de porc		<i>In vitro</i>		IC <sub>50</sub> = 1,7 ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>In vitro</i>		AC <sub>50</sub> = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rats mâles Sprague/Dawley	8	I.V.		ID <sub>50</sub> = 2,3 (1,7-3,1) mcg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rats mâles Sprague/Dawley	4	I.V.	3 et 10 mcg/kg	Durée d'environ 110 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des rats conscients**	Sprague/Dawley	3-5	Orale	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des chiens anesthésiés**	Mongrel	6	I.V.	1-30 mcg/kg	ID <sub>50</sub> = 6,5 mcg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des chiens conscients**	Mongrel	3	Orale	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 h

\* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA dans du plasma de porc au moyen d'un substrat marqué au <sup>14</sup>C.

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

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
<b>EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE</b>					
Activité antihypertensive chez des chiens atteints d'hypertension rénale (doses uniques)	Mongrel	3	Orale	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril seul = réduction de 5 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ = réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez des rats soumis à un régime carencé en sodium (doses uniques)	Rats mâles Sprague/Dawley	5	Orale	0,03-3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante pendant 4 jours.
Activité antihypertensive dans les 2 reins chez des rats hypertendus (technique de Grollman) [doses uniques]	Rats mâles Sprague/Dawley	6-7	Orale	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales avec un effet antihypertensif d'une durée de 24 heures.
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus avec ou sans hydrochlorothiazide	Rats spontanément hypertendus	3-6	Orale	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Accentuation de l'effet antihypertensif pendant 3 à 5 jours. Deux heures après son administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mmHg. L'association lisinopril-HCTZ a réduit la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mmHg.
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus (doses uniques)	Rats spontanément hypertendus	3-9	Orale et I.V.	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312-5 mg/kg, par voie orale. Forte baisse à 20 mg/kg par voie orale et à 0,1 mg/kg par voie intraveineuse, avec des réductions significatives sur le plan statistique à presque tous les temps entre une demi-heure et 18 heures.

**Tableau 6 – Toxicité aiguë du lisinopril****Valeurs de la DL<sub>50</sub>**

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	Mâle	Orale	> 20
Souris	Femelle	Orale	> 20
Rat	Mâle	Orale	> 20
Rat	Femelle	Orale	> 20
Chien	Mâle	Orale	> 6
Chien	Femelle	Orale	> 6
Souris	Mâle	Intraveineuse	> 10
Souris	Femelle	Intraveineuse	> 10
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	> 10
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	> 10

Signes de toxicité : L'administration orale chez des souris a entraîné une diminution de l'activité et la mort d'un mâle (1/10). On n'a noté aucun signe de toxicité chez les rats après l'administration orale du médicament. Chez les chiens qui avaient reçu une dose de 6 g/kg, on a observé des diarrhées transitoires et une augmentation des taux d'azote uréique sanguin. L'administration intraveineuse chez les souris a donné lieu à des bradypnées, de l'ataxie, des convulsions cloniques, de l'exophtalmie et des tremblements. L'administration intrapéritonéale chez les rats a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). On n'a relevé aucun signe de toxicité chez les rats mâles, ni aucune mort.

**Tableau 7 – Toxicité chronique/subaiguë**

Espèces	Durée de l'étude	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, on a observé une diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, augmentation (jusqu'à environ 2 fois) des taux d'azote uréique sanguin et diminution (7 % à 10 %) du poids cardiaque chez les femelles. À 10 et 30 mg, respectivement, réduction de 11 % et 14 % du gain pondéral chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux.
Rat	1 an avec 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30, 90 <sup>3</sup>	À toutes les doses, on a observé une diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %); une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, jusqu'à 4 fois; une réduction du sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 3 mEq/L) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, diminution du poids cardiaque. À 5, 10 et 30 mg, augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg, augmentation d'une basophilie des tubules rénaux. À 10, 30 et 90 mg, néphrite interstitielle en foyer.
Rat	3 mois avec 1 mois d'interruption et 1 mois de guérison	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300, 3 000	À toutes les doses, le gain pondéral a diminué de 5 % à 11 % et on a observé des augmentations des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à environ 3 fois) et de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3 000 mg, on a noté une augmentation de la fréquence d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux et d'une nécrose en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une augmentation de la fréquence d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3 000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'administration d'une solution salée complémentaire a permis de prévenir une réduction du gain pondéral et une élévation des taux d'azote uréique sanguin à 30 et à 60 mg. À des doses de 30 et 60 mg, la solution salée complémentaire a freiné la diminution du poids cardiaque chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. Les modifications rénales relevées dans cette étude à des doses de 30 et 60 mg et résultant d'un régime hyposodé (dégénérescence des tubules rénaux et basophilie au niveau des tubules rénaux) ont été évitées par l'administration d'une solution salée complémentaire. Des érosions gastriques légères et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des trente rats aux doses de 30 et 60 mg. Aux mêmes doses, ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu la solution salée; toutefois, le lien entre une amélioration et l'administration de la solution salée est incertain en raison de la faible fréquence de cette modification, qui a aussi été observée, à l'occasion, chez des animaux non traités.

**Tableau 7 – Toxicité chronique/subaiguë (suite)**

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	5 jours 6 jours de guérison	8 M	Orale	5, 300	La consommation de solution salée à 2 % a augmenté à des doses de 5 mg pendant le traitement et de 300 mg du 2 <sup>e</sup> au 4 <sup>e</sup> jour après le traitement.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg, on a constaté une minéralisation du pilier du cœur chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec 1 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg, la concentration d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre de globules rouges ont diminué chez 2 chiens. On a observé une augmentation marquée des taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine chez 2 chiens sur 10. L'un de ces chiens a présenté une dégénérescence accusée des tubules rénaux et des ulcères sur la langue, les gencives et la muqueuse gastrique au niveau du pylore, attribuables à une urémie. À la dose de 30 mg, on a constaté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à une moyenne de 2 fois) et une réduction des taux de sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et de chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À 10 et 30 mg, le poids moyen du cœur a diminué (13 % à 15 %).
Chien	1 an avec 6 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg, on a observé une augmentation de l'azote uréique sanguin (moins de 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 2 mEq/L) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L) se sont produites à toutes les doses.
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60, 90 avec ou sans solution salée	L'administration d'une solution salée complémentaire a permis d'éviter l'augmentation des taux d'azote uréique sanguin chez des chiens qui avaient reçu une dose de 60 mg pendant 8 jours, suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	I.V.	60, 90	Une baisse de la tension artérielle et une augmentation de l'azote uréique sanguin ont été observées chez des chiens à qui l'on avait administré des doses de 60 ou 90 mg/kg/jour. L'administration d'une solution salée complémentaire (25 mL/kg une heure avant la prise du médicament et 4 heures après) a permis d'éviter ces modifications. On a noté une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,6 mEq/L) et une diminution du chlorure sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) tant chez les chiens qui avaient reçu la solution salée que chez ceux qui ne l'avaient pas reçue.

**Tableau 7 – Toxicité chronique/subaiguë (suite)**

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1 000	À 30 mg ou plus, élévation des taux d'azote uréique sanguin, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mort. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules contournés distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. On n'a observé aucun effet dû à l'action du médicament à la dose de 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de guérison (dose élevée)	Témoins 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jour 8 M + 8 F Guérison Témoins 2 M + 2 F 100 mg/kg/jour 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens qui avaient reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'une condition physique déficiente. Un des 6 chiens qui avaient reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un état de santé déficient. À 10 mg ou plus, on a observé une élévation des taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubules rénaux est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles, car on n'a observé qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains animaux qui avaient reçu 100 mg après 4 semaines de guérison.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation tubulaires rénales (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après 6 et 13 doses chez des lapins qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire. On a également observé les mêmes lésions rénales chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses et la solution salée. On a constaté une élévation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium chez un lapin qui avait bu très peu de solution salée. On a relevé des augmentations de ces paramètres chez des animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

**Tableau 8 – Tératologie**

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats
Souris	25	100, 300, 1 000, 1 000 avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée (aucune hausse de l'azote uréique sanguin).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 <sup>e</sup> semaine du post-partum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 <sup>e</sup> semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu une solution salée. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 <sup>e</sup> semaine chez les mâles et les femelles à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée.
Lapin (New Zealand)	18	0,1, 0,3, 1,0 tous les groupes avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a noté une fréquence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges de l'avant-pied, os iliaque et console astragaliennne ou calcanéum, ou les deux) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. À la dose de 1 mg, on a observé une fréquence élevée de résorption fœtale chez une lapine.
Lapin (New Zealand)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	À des doses toxiques pour la mère, on n'a relevé aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon. Des doses de 0,125 mg et de 0,5 mg ont entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de sa consommation d'aliments, et une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium. De plus, des doses de 0,5 mg ont produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubules contournés distaux et une dégénérescence des tubules rénaux.

**Tableau 9 – Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation, l’allaitement et le développement post-natal**

Espèces	Nombre d’animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d’administration	Durée de l’administration	Résultats
Rat	24 F + 24 M	30, 100, 300 300 avec solution salée	Orale	Les mâles ont reçu le médicament pendant 78 jours avant l’accouplement et les femelles pendant 15 jours avant l’accouplement jusqu’au sacrifice, le 20 <sup>e</sup> jour de gestation.	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles qui n’avaient pas reçu de solution salée complémentaire et durant la gestation chez les femelles qui n’avaient pas reçu de solution salée. On n’a observé aucun effet sur la fertilité ni aucun effet tératogène du lisinopril. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1 (3 % à 8 % vs 1 % dans le groupe témoin), du 1 <sup>er</sup> au 7 <sup>e</sup> jour du post-partum, dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans solution salée). Diminution du poids moyen des ratons F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui du groupe témoin) le premier jour du post-partum dans tous les groupes qui n’avaient pas reçu de solution salée.
Rat	20 F	30, 100, 300 300 avec solution salée	Orale	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % vs 0 % dans le groupe témoin) chez les ratons du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour du post-partum. Au 21 <sup>e</sup> jour du post-partum, on a observé une diminution du poids des ratons (poids de 8 % inférieur à celui du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans solution salée. Aucun effet n’a été observé chez les groupes qui avaient reçu une solution salée. Aucune altération ne s’est produite dans le développement post-natal.

**Tableau 10 – Génotoxicité**

Étude	Épreuves	Posologie	Résultats
<b>Pouvoir mutagène</b>			
Mutagenèse microbienne avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	Jusqu'à 2 000 mcg/boîte de Petri Jusqu'à 10 mg/boîte de Petri	Aucun signe d'activité mutagène
Cellules de mammifère V-79 <i>in vitro</i> Mutagenèse cellulaire avec et sans activation métabolique	Cellule pulmonaire de hamster chinois	Jusqu'à 10 mM (4,42 mg/mL)	Aucun signe d'activité mutagène
<b>Altération de l'ADN</b>			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	N'a pas entraîné la coupure d'un seul brin d'ADN
<b>Évaluation chromosomique</b>			
Recherche <i>in vitro</i> d'aberrations chromosomiques avec et sans activation métabolique	Ovaire de hamster chinois	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Aucune aberration chromosomique
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de la moelle osseuse de souris mâles	Jusqu'à 5 000 mg/kg	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques

**Tableau 11 – Cancérogénicité**

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris Crl : CD-1 (ICR) BR	92 semaines	50 F + 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles, à la dose de 135 mg. On a observé également une plus grande fréquence de néphrite chronique grave chez les mâles et les femelles qui avaient reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats Crl : CD (SD) BR	105 semaines	50 F + 50 M	Orale	10, 30, 90 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. On a constaté une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités avec le médicament. Les formations sacculiformes au niveau des vaisseaux rétinéens à la 100 <sup>e</sup> semaine de traitement étaient plus fréquentes chez les rats à qui l'on avait administré 30 et 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubules rénaux à la fin de l'étude chez des mâles traités avec le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une fréquence accrue de néphrite chronique chez les femelles traitées avec le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines à raison de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, la dose sans effet a été la dose de 10 mg).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### PRINIVIL®

(comprimés de lisinopril, norme de Merck)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRINIVIL®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PRINIVIL®**.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

#### Pourquoi PRINIVIL® est-il utilisé?

PRINIVIL® 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 PRINIVIL® agit-il?

PRINIVIL® 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 cœur de pomper le sang plus facilement. Elle peut également aider le cœur 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 dans PRINIVIL®?**

Ingrédient médicamenteux : lisinopril

Ingrédients non médicamenteux : amidon de maïs, amidon prégéliné, mannitol, oxyde de fer jaune ou rouge, ou les deux, phosphate de calcium et stéarate de magnésium.

### **PRINIVIL® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 10 mg (jaune pâle) et à 20 mg (pêche).

Les comprimés PRINIVIL® à 5 mg ne sont plus offerts sur le marché, mais cette teneur est encore offerte à la pharmacie, sous forme de lisinopril.

### **Ne prenez pas PRINIVIL® si :**

- vous êtes allergique au lisinopril ou à tout autre ingrédient de PRINIVIL®.
- vous avez déjà souffert d'une réaction allergique (angioedème) :
  - 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, énalapril et captopril); ou
  - b) vous avez reçu un diagnostic d'angioedème 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 PRINIVIL®.

- vous prenez un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (par exemple, le sacubitril). Ne prenez pas PRINIVIL® 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 PRINIVIL®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous allaitez. Il est possible que PRINIVIL® passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec PRINIVIL®;
- si vous avez une maladie du foie;
- si votre tension artérielle est faible;
- si vous souffrez d'une maladie du cœur ou des vaisseaux sanguins;

- si 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 triamtérène ou l'amiloride);
    - d'autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique (par exemple, produits à base de triméthoprime);
  - vous êtes atteint de diabète ou d'autres problèmes rénaux;
- si 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 PRINIVIL®;
- si vous avez souffert récemment de vomissements excessifs ou de diarrhée grave;
- si 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;
- si 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 PRINIVIL®. 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 PRINIVIL®, 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 PRINIVIL®. 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 (angioœdème).

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PRINIVIL® :**

- 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 (comme les 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 PRINIVIL® pourrait augmenter le risque d'angioœdème, une réaction allergique.
- Un médicament contenant un inhibiteur de la néprilysine (comme le sacubitril). La prise concomitante d'un tel médicament avec PRINIVIL® pourrait augmenter le risque d'angioœdème, une réaction allergique.
- Indométhacine (utilisée pour le traitement de la douleur et de l'enflure)
- 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 ;
- Inhibiteurs de la DPP-4 (comme l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine).

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

#### **Comment prendre PRINIVIL® :**

Avez 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 PRINIVIL® :

- 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.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRINIVIL®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 qui pourraient être associés à PRINIVIL®?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PRINIVIL®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez 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			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Faible tension artérielle</b> : étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement, en particulier pendant les premiers jours suivant le début du traitement avec PRINIVIL®, après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante lorsqu'il fait chaud.	X		
<b>Taux accrus de potassium dans le sang</b> : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général.		X	
Diarrhée	X		
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réaction allergique (angioedème)</b> : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds.			X
<b>Troubles rénaux</b> : changement dans la fréquence des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités (mains et pieds), fatigue.		X	
<b>Trouble du foie (jaunisse)</b> : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte de poids.		X	
<b>Déséquilibre électrolytique</b> : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier.		X	
Éruption cutanée		X	
<b>RARE</b>			
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b> : ecchymoses (bleus), saignements, fatigue et faiblesse.		X	
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b> : infections, fatigue, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		X	
<b>Crise cardiaque</b> : douleur ou gêne thoracique, douleur à la mâchoire, aux épaules, au bras ou au dos, essoufflement, transpiration, sensation de tête légère, nausées.			X
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC)</b> : faiblesse, difficulté à parler et à voir, maux de tête, étourdissements.			X
<b>Troubles de la peau</b> : syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique, pemphigus.			X
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Fièvre, perte d'appétit et démangeaisons.		X	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

## Entreposage :

Conservez les comprimés :

- à la température de 15 °C à 30 °C;
- dans l'emballage d'origine;
- à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, en évitant les endroits humides.

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

N'utilisez pas PRINIVIL® après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

## Pour en savoir davantage au sujet de PRINIVIL® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 27 mai 2021

® Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2011, 2020 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.