

# Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	47

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**PrAuro-Lisinopril**

Comprimés de lisinopril

Comprimés à 5, 10 et 20 mg, voie orale

BP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**Auro Pharma Inc.**  
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402  
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,  
Canada

Date d'approbation initiale:  
12 octobre 2012

Date de révision :  
17 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282738

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	05/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2024

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE 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.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Hypertension essentielle .....	6
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Allaitement .....	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées.....	17
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>18</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	18
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.....	18
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants .....	21
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologie, données chimie clinique et autres données quantitatives.....	21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>25</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	25
9.4 Interactions médicament-médicament.....	25
9.5 Interactions médicament-aliment.....	30
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	30
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire .....	30
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>30</b>

10.1 Mode d'action .....	30
10.2 Pharmacodynamie.....	31
10.3 Pharmacocinétique .....	33
<b>11 ENTREPROSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>34</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>34</b>
<b>PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>35</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>36</b>
<b>14.2 Données comparatives sur la biodisponibilité.....</b>	<b>36</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>37</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>37</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI .....</b>	<b>46</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>47</b>

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

### 1 INDICATIONS

Auro-Lisinopril (lisinopril) est indiqué chez les adultes pour :

- Hypertension : dans le traitement de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénovasculaire, seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. Une grande majorité des patients (> 80 %) atteints d'hypertension grave ont besoin d'un traitement d'association.
- Insuffisance cardiaque : dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique en tant que traitement d'appoint avec des diurétiques et lorsqu'approprié, un dérivé digitalique. Le traitement avec Auro-Lisinopril ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. L'administration de doses élevées d'Auro-Lisinopril diminue le risque à la fois de mortalité et d'hospitalisation (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).
- Infarctus du myocarde aigu : dans le traitement des patients stables sur le plan hémodynamique dès les premières 24 heures suivant un infarctus du myocarde, afin d'améliorer la survie. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants. Le traitement par Auro-Lisinopril doit être réévalué après six semaines. En l'absence de dysfonctionnement du ventricule gauche, symptomatique ou asymptomatique, le traitement par Auro-Lisinopril peut être arrêté. Auro-Lisinopril ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : tension artérielle systolique < 100 mm Hg, si insuffisance rénale cliniquement importante ou antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu, Insuffisance rénale](#)).

#### 1.1 Enfants

Enfants (6 à 16 ans) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de lisinopril chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 16 ans présentant un TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette catégorie d'âge chez les patients hypertendus (voir [0 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Hypertension](#) essentielle et [7.1.3 Enfants](#)).

Enfants (< 6 ans): Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour une utilisation pédiatrique dans ce groupe d'âge (voir [0 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Hypertension](#) essentielle et [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): En général, la réponse tensionnelle et les effets indésirables ont été

similaires chez les patients plus jeunes et plus âgés ayant reçu des doses similaires de lisinopril (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Les études pharmacocinétiques indiquent que le taux sanguin maximum et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) sont doublés chez les patients âgés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Auro-Lisinopril (comprimés de lisinopril) est contre-indiqué chez les patients qui :

- sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation. Pour obtenir une liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie de produit.
- Présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
- Présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [00 Immunitaire Immunitaire](#))
- Qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))
- Qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#))
- Qui prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. Auro-Lisinopril ne doit pas être initié avant qu'au moins 36 heures ne se soient écoulées après l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan. Si le traitement par Auro-Lisinopril est arrêté, le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être débuté que 36 heures après la dernière dose d'Auro-Lisinopril.
- Qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
  - Un diabète (de type 1 ou de type 2)
  - Une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - Une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
  - Une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Rénal](#), et [0 9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Qui prennent des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui présentent :
  - Un diabète (de type 1 ou de type 2) accompagné de lésions à des organes cibles
  - Une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - Une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
  - Une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))
- Qui ont moins de 6 ans
- Qui sont âgés entre 6 et 16 ans et atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

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

#### Mises en garde et précautions importantes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut compter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès qu'une grossesse est constatée, il faut cesser la prise d'Auro-Lisinopril le plus tôt possible (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

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

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Hypertension essentielle

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'estomper vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour.

Cet effet peut être évalué en mesurant la tension artérielle juste avant la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. Sinon, il faut envisagé d'augmenter la dose. La dose quotidienne maximale employée au cours d'études cliniques contrôlées de longue durée a été de 80 mg par jour. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec Auro-Lisinopril seul, il est possible d'ajouter une faible dose de diurétique. Il a été démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide avait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se peut possible de diminuer la dose d'Auro-Lisinopril.

#### Patients traités par un diurétique

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale d'Auro-Lisinopril chez les patients hypertendus déjà traités par un diurétique. Il faut interrompre le diurétique, si possible, 2 à 3 jours avant d'amorcer le traitement par Auro-Lisinopril pour réduire le risque d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il faut ajuster la posologie d'Auro-Lisinopril en fonction de la réponse de la tension artérielle. Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec Auro-Lisinopril seul, il faut reprendre l'administration du diurétique telle que décrit ci-dessus.

S'il n'est pas possible d'arrêter le diurétique, il faut administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul sous surveillance médicale pendant  $\geq 2$  heures et jusqu'à ce que la tension

artérielle se soit stabilisée pendant  $\geq 1$  heure additionnelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) ET [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Hypotension](#)).

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

### Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie devrait être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, tel que décrit au tableau suivant : **Tableau 1: Dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale**

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

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

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

### Ajustements posologiques dans les populations particulières

#### *Enfants (6 à 16 ans)*

Chez les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 5 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus. Auro-Lisinopril est administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 40 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir [7.1.3 Enfants](#), [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Auro-Lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou ceux qui présentent un TFG  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### *Personnes âgées (> 65 ans)*

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

### ***Hypertension rénovasculaire***

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

### ***Insuffisance cardiaque congestive***

Auro-Lisinopril doit être administré en association avec un diurétique et lorsqu'approprié, un dérivé digitalique. Le traitement doit être amorcé sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être vérifiées avant et durant le traitement avec Auro-Lisinopril, car des cas d'hypotension grave, et plus rarement, d'insuffisance rénale subséquente ont été signalés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [Rénal](#)).

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

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Il faut augmenter graduellement la dose d'Auro-Lisinopril :

- Par paliers de  $\leq 10$  mg
- À des intervalles de  $\geq 2$  semaines, jusqu'à un maximum de 35 mg par jour administrés en une dose quotidienne unique. Il faut ajuster la dose en fonction de la tolérance du patient et de la réponse clinique.

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

Le traitement par Auro-Lisinopril peut être institué dès les premières 24 heures après l'apparition des symptômes chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêta-bloquants (voir [1 INDICATIONS](#)).

La première dose d'Auro-Lisinopril est de 5 mg par voie orale dans les premières 24 heures,

suivie de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures et, par la suite, de 10 mg une fois par jour.

Les patients présentant une tension artérielle systolique basse (entre 100 mm Hg et 120 mm Hg) au moment de l'instauration du traitement ou dans les 3 premiers jours après l'infarctus devraient recevoir une dose moins élevée (2,5 mg par voie orale). L'administration d'Auro-Lisinopril ne doit pas être instaurée chez les patients qui présentent un risque de détérioration hémodynamique sérieuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)). Après 3 jours, en présence d'hypotension (tension artérielle systolique  $\leq$  100 mm Hg), il est recommandé d'administrer une dose d'entretien quotidienne de 5 mg, avec des réductions provisoires de 2,5 mg si nécessaire. En cas d'hypotension prolongée (tension artérielle systolique  $<$  90 mm Hg pendant  $>$  1 heure), le traitement par Auro-Lisinopril doit être arrêté.

La fonction rénale doit être évaluée avant et durant le traitement par Auro-Lisinopril (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

L'administration doit normalement être poursuivie pendant 6 semaines. Au bout de six semaines, les patients présentant des signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque doivent continuer le traitement par Auro-Lisinopril (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Lisinopril est compatible avec la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse.

#### **4.4 Administration**

Comme l'ingestion de nourriture n'affecte pas l'absorption de lisinopril, les comprimés peuvent être pris avant, pendant ou après les repas. Il est recommandé de prendre Auro-Lisinopril en une dose quotidienne unique. Auro-Lisinopril doit être pris à la même heure, chaque jour.

#### **4.5 Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose au cours de la journée, il doit lui être conseillé de continuer avec la dose suivante à l'heure habituelle et de ne jamais doubler la dose.

### **5 SURDOSAGE**

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

l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)). Il faut enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique /concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés: 5 mg, 10 mg et 20 mg	Hydrogénophosphate de calcium anhydre, Oxyde de fer rouge, Stéarate de magnésium. Amidon de maïs, Mannitol, Amidon pré-gélatinisé.

### Description

Les comprimés d'Auro-Lisinopril 5 mg sont des comprimés roses, ronds, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription "AR" sur une face et une ligne de démarcation entre LIS et "5" sur une face. Disponible en plaquette thermoformée de 3 x 10 comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés d'Auro-Lisinopril 10 mg sont des comprimés roses, ronds, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription "AR" d'un côté et "LIS 10" de l'autre. Ils sont disponibles en plaquettes thermoformées de 3 x 10 comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés d'Auro-Lisinopril 20 mg sont des comprimés roses, ronds, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription "AR" d'un côté et "LIS 20" de l'autre. Ils sont disponibles sous blister de 3 x 10 comprimés et en flacons PEHD de 100 et 500 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Cardiovasculaire

#### *Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)*

Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tels que lisinopril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2), et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation d'Auro-Lisinopril en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris lisinopril, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

Il faut éviter l'emploi concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

### ***Hypotension***

Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou encore chez des patients atteints d'hypertension rénovasculaire liée au taux de rénine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Dans les cas d'ICC grave, s'accompagnant ou non d'insuffisance rénale, une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie et/ou à une urémie progressive a été observée, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. En raison du risque de chute de la tension artérielle chez ces patients, il faut amorcer le traitement des patients qui courent un risque d'hypotension sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. Il faut également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement, et chaque fois qu'il faut augmenter la dose de lisinopril et/ou du diurétique. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Si l'hypotension se manifeste, il faut coucher le patient et lui administrer une solution physiologique salée en perfusion i.v. au besoin. Une réaction d'hypotension passagère ne constitue pas en soi une contre-indication à la poursuite du traitement. Il faut généralement

continuer l'administration du produit sans difficulté une fois la tension artérielle rétablie à la suite d'une expansion volémique. Il faut cependant envisager l'administration de doses plus faibles d'Auro-Lisinopril et/ou la réduction de la dose du diurétique administré en concomitance. Si l'hypotension survient au cours d'un traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu, il faut envisager d'interrompre l'administration d'Auro-Lisinopril (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

L'administration de lisinopril ne doit pas être instaurée chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu qui présentent un risque de détérioration hémodynamique sérieuse après un traitement au moyen d'un vasodilatateur.

Il s'agit notamment des patients dont la tension artérielle systolique est  $\leq 100$  mm Hg ou qui sont en état de choc cardiogénique.

Dans les trois premiers jours suivant l'infarctus, la dose de médicament doit être réduite si la tension artérielle systolique se situe entre 100 et 120 mm Hg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Dans l'étude GISSI-3, les patients ayant subi un infarctus du myocarde et traités par lisinopril ont présenté une incidence plus élevée (9,0 % contre 3,7 %) d'hypotension persistante (pression artérielle systolique  $< 90$  mmHg pendant plus d'une heure) que les patients sous placebo.

### ***Sténose valvulaire, myocardiopathie hypertrophique***

Certaines données théoriques font craindre que les patients atteints de sténose aortique ou de myocardiopathie hypertrophique pourraient présenter un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs.

Auro-Lisinopril doit être administré avec prudence chez ces patients.

## **Conduite et utilisation de machines**

### **Risques professionnels**

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

## **Oreille/nez/gorge**

### **Toux**

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

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

## **System endocrinien et métabolisme**

### **Patients diabétiques**

Chez les patients diabétiques recevant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, l'équilibre glycémique doit être étroitement surveillé durant le premier mois de traitement par lisinopril (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Hyperkaliémie**

Au cours des essais cliniques portant sur l'administration de doses quotidiennes de 2,5 à 20 mg, l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) s'est manifestée chez approximativement 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients présentant une ICC. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. Il n'a fallu interrompre le traitement en raison d'une hyperkaliémie que chez environ 0,1 % des patients hypertendus. Comme il a pu être constaté dans l'étude ATLAS (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), l'administration de doses élevées ( $\leq$  35 mg), comparativement à l'administration de doses faibles ( $\leq$  5 mg), peut prédisposer les patients atteints d'ICC à l'hyperkaliémie (6,4 % vs 3,5 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à l'hyperkaliémie se chiffrait à 0,4 % et à 0,1 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles. Au nombre des facteurs de risque d'hyperkaliémie, citons l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p.ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole) et/ou de substituts de sel contenant du potassium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## **Hématologie**

### **Neutropénie/Agranulocytose**

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. Il faut effectuer une surveillance

périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de connectivites et de maladie rénale.  
**Hépatique, biliaire et pancréatique**

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

Des cas d'hépatite, hépatocellulaire ou cholestatique, d'ictère et de hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement par lisinopril chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Dans de très rares cas, il a été rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients recevant lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre d'Auro-lisinopril et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique, biliaire et pancréatique](#)). Si un patient recevant Auro-Lisinopril éprouve des symptômes inexpliqués, surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, il est recommandé d'effectuer une batterie complète de tests de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. Il faut, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par Auro-Lisinopril.

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

### **Immunitaire**

#### ***Œdème de Quincke***

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par lisinopril, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, il faut interrompre immédiatement l'administration d'Auro-Lisinopril et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'œdème se résorbe. Lorsque l'œdème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant. Toutefois, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, ce qui risque de causer une obstruction des voies respiratoires, surtout dans les cas où il y a des antécédents d'interventions chirurgicales sur les voies respiratoires, il faut être prêt à administrer immédiatement un traitement d'urgence, notamment de l'adrénaline (0,5 mL, 1 :1000) par voie sous-cutanée et/ou s'assurer de la perméabilité des voies respiratoires. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et soutenue des symptômes.

Une plus grande incidence d'œdème de Quincke a été observé durant le traitement par un

inhibiteur de l'ECA chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke sans rapport avec le traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke au cours d'un tel traitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients recevant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p.ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) ou un activateur tissulaire du plasminogène peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke. La prudence s'impose lorsqu'est entrepris un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur du NEP, ou vice versa. Il convient de surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après l'instauration d'un traitement par activateur tissulaire du plasminogène sous forme de perfusion (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients co-administrés un inhibiteur de l'ECA et des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV) (p.ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et la sitagliptine) peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### ***Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane***

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

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

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

### ***Réactions nitritoïdes – Or***

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, pouvant être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p. ex. aurothiomalate sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Considérations périopératoires

### *Chirurgie/anesthésie*

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

### Rénal

#### *Insuffisance rénale*

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris lisinopril, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Dans les cas d'infarctus du myocarde aigu, le lisinopril ne doit pas être administré aux patients présentant un dysfonctionnement rénal (taux sérique de créatinine > 177 µmol/L et/ou protéinurie > 500 mg/24 h). En cas d'apparition d'un dysfonctionnement rénal pendant le traitement par Auro-Lisinopril (taux sérique de créatinine > 265 µmol/L ou le double de la valeur mesurée avant le traitement), le médecin devrait alors envisager d'arrêter Auro-Lisinopril.

L'utilisation de lisinopril doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

### Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué durant la grossesse parce que ces agents peuvent être cause de morbidité et mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes. Dès qu'une grossesse est constatée, il faut cesser le plus tôt possible le traitement par Auro-Lisinopril.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse s'est accompagnée de problèmes fœtaux et néonataux dont l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et le décès. Il a été également signalé la présence d'oligoamnios, probablement consécutif au déclin de la fonction rénale du fœtus ;

L'oligoamnios dans ce contexte s'accompagnait de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire.

Il y a aussi eu signalement de cas de naissances prématurées, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que de malformations neurologiques à la suite d'une exposition durant le premier trimestre de la grossesse.

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

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

### **7.1.2 Allaitement**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (6 à 16 ans) :** D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de lisinopril chez les patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 avec un TFG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour ce groupe d'âge pédiatrique. (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#))

**Enfants (< 6 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour ce groupe d'âge pédiatrique.

L'innocuité et l'efficacité de lisinopril chez les patients pédiatriques n'ont pas été déterminées en cas d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus aigu du myocarde.

### **7.1.4 Personnes âgées**

En général, la réponse de la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les

patients plus jeunes et plus âgés ayant reçu des doses similaires de lisinopril. Les études pharmacocinétiques indiquent cependant que les taux sanguins maximaux et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) sont doublés chez les patients âgés, de sorte que les ajustements posologiques doivent être effectués avec une prudence particulière.

## **Origine ethnique**

### **Race**

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

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

Les effets cliniques indésirables les plus fréquents ont été les suivants : étourdissements (4,4 %), céphalées (5,6 %), asthénie/fatigue (2,7 %), diarrhée (1,8 %) et toux (3,0 %). Il a été nécessaire d'arrêter le traitement chez 5,9 % des patients.

Les données d'incidence comparatives sur les effets indésirables survenus chez les hypertendus et les patients atteints d'ICC traités par lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées sont répertoriées dans la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques.](#)

### **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne devrait pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le cadre d'une utilisation réelle.

### **Tableau 3 : Incidence des effets indésirables chez les patients traités par Auro-Lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées**

		<b>Hypertension n = 2633 (%)</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive n = 636 (%)</b>
Cardiovasculaires	Hypotension	0,8	5,2
	Effets orthostatiques	0,9	1,3
	Douleur thoracique	1,1	7,4
	Angine de poitrine	0,3	3,8
	Œdème	0,6	2,5
	Palpitations	0,8	1,9
	Dysrythmies	0,5	0,6
Gastro-intestinaux	Diarrhée	1,8	6,1
	Nausées	1,9	4,9
	Vomissements	1,1	2,4
	Dyspepsie	0,5	1,9
	Anorexie	0,4	1,4
	Constipation	0,2	0,8
	Flatulence	0,3	0,5
Système nerveux	Étourdissements	4,4	14,2
	Céphalées	5,6	4,6
	Paresthésie	0,5	2,8
	Dépression	0,7	1,1
	Somnolence	0,8	0,6
	Insomnie	0,3	2,4
	Vertiges	0,2	0,2
Respiratoires	Toux	3,0	6,4
	Dyspnée	0,4	7,4
	Orthopnée	0,1	0,9
Dermatologiques	Éruptions cutanées	1,0	5,0
	Prurit	0,5	1,4
Musculo-squelettiques	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Lombalgies	0,5	1,7
	Douleur aux jambes	0,1	1,3
	Douleur aux épaules	0,2	0,8

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

### Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés chez des patients traités avec lisinopril (0,1 %). Dans de très rares cas, un œdème intestinal a été rapporté (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

### Hypotension

Chez les hypertendus, une hypotension est survenue dans 0,8 % des cas et une syncope dans 0,2 % des cas. L'hypotension ou la syncope a entraîné l'interruption du traitement chez 0,3 % des hypertendus (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

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

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

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

Dans le cadre d'une étude ouverte et contrôlée regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu (étude GISSI-3) comparant le lisinopril seul, la nitroglycérine

transdermique, le lisinopril et la nitroglycérine transdermique, ou un témoin (aucun traitement), les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées à l'hôpital ont été les suivantes :

**Tableau 4: Incidence des effets indésirables chez les patients traités par Lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées**

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

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

**Enfants (6 à 16 ans) :** Le profil d'effets indésirables chez les patients pédiatriques semble être comparable à celui qui est observé chez les adultes.

### 8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologie, données chimie clinique et autres données quantitatives

#### *Électrolytes sériques*

Hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### *Créatinine, azote uréique sanguin*

Une légère hausse des taux d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine sérique a été noté, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 % et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités avec lisinopril seul. Les augmentations étaient plus

fréquentes avec l'administration concomitante d'un diurétique et dans les cas de sténose artérielle rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Un accroissement réversible des taux d'AUS (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %) a été noté chez environ 12,0 % des patients atteints d'ICC prenant de 2,5 à 20 mg de lisinopril et soumis à un traitement diurétique concomitant. Souvent, ces problèmes se sont réglés dès la diminution de la dose du diurétique.

Comme il a été constaté au cours de l'étude ATLAS (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)), l'administration de doses élevées ( $\leq 35$  mg), comparativement à l'administration de doses faibles ( $\leq 5$  mg), risque de prédisposer les patients à une augmentation du taux sérique de créatinine (9,9 % vs 7,0 %). Cette manifestation a pu être traitée et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0,4 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

### ***Hématologie***

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

Des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse, prenant la forme d'une anémie, d'une cytopénie ou d'une leucopénie, ont été signalés à la suite de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril. Il s'est produit plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie dont le lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologie](#)).

### ***Troubles hépatiques***

Des hausses des enzymes hépatiques et/ou des taux sériques de bilirubine sont survenues (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### ***Arrêts du traitement***

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

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

### **Troubles hématologiques et du système lymphatique**

Très rares : agranulocytose, anémie, anémie hémolytique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologie](#)), dépression médullaire, leucopénie, thrombocytopénie

#### Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquents : Effets orthostatiques (y compris hypotension) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#)), syncope (la fréquence se rapporte à la population de patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la survenue chez les patients hypertendus est «peu fréquente»).

Peu fréquents : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux peut-être secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#)) palpitations, tachycardie

#### Troubles endocriniens

Rares : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

#### Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : diarrhée, vomissements

Peu fréquents : douleur abdominale, nausées, troubles digestifs

Rares : sécheresse buccale

Très rares: angio-œdème intestinal (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Immunitaire et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), pancréatite

#### Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Peu fréquents : asthénie, fatigue

#### Troubles hépato-biliaires

Très rares : hépatite – hépatocellulaire ou cholestatique, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, il a été rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients prenant lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le lisinopril et doivent faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

#### Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

#### Résultats des analyses

Peu fréquents: Hausse du taux sérique de créatinine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), hausse de l'urée sanguine, hausse du taux d'enzymes hépatiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hépatique, biliaire et](#)

[pancréatique](#)).

Rares: Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, hausse de la bilirubine sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents: hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, System endocrinien et métabolisme](#))

Rares : Hyponatrémie

Très rares: Hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, System endocrinien et métabolisme](#)).

#### Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Céphalées, étourdissements

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

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs

#### Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal

Rares : Insuffisance rénale aiguë, urémie

Très rares: Oligurie/anurie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#))

#### Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents : Impuissance

#### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux

Peu fréquents : Rhinite

Très rares : Bronchospasme, sinusite

#### Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents: Éruptions cutanées, prurit, hypersensibilité/œdème de Quincke : œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Rares : Alopécie, psoriasis, urticaire

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

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

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Association avec sacubitril/valsartan; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)
- Association avec des bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)

### 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 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents entraînant la libération de rénine (p. ex. les diurétiques)	EC	L'effet antihypertensif de lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine.	La prudence s'impose.
Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. Les ganglioplégiques et les adrénolytiques)	EC	Les bêta-bloquants ajoutent à l'effet antihypertensif du lisinopril.	Utiliser avec prudence.
Médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution	Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients avec : <ul style="list-style-type: none"><li>– Diabète (de type 1 ou de type 2)</li><li>– Une insuffisance rénale</li></ul>

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une hyperkaliémie (&gt; 5 mmol/L) ou</li> <li>- Une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension</li> </ul> Il n'est pas recommandé chez tous les autres patients.  (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> , <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , Cardiovasculaire, Rénal et <a href="#">9.4 Interactions médicament-médicament</a> )
Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA)	EC	Le double blocage du SRAA avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie lorsqu'il est comparé à l'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du SRAA avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA est contre-indiqué chez les patients avec: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un diabète accompagné de lésions à des organes cibles</li> <li>- Une insuffisance rénale modérée à grave (TFG &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>- Une hyperkaliémie (&gt; 5 mmol/L) ou</li> <li>- Une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension</li> </ul> Il n'est pas recommandé chez tous les autres patients (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> , <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , et <a href="#">9.4 Interactions</a> médicament-médicament).
Thérapie antihypertensive	EC	L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà	La prudence s'impose.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle.	
Antidiabétiques (p. ex. insuline, hypoglycémiants oraux)	EC	Des études épidémiologiques laissent croire que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiants oraux) provoquent une hausse de l'effet hypoglycémiant entraînant un risque d'hypoglycémie.	Il faut surveiller de près les patients diabétiques (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> )
Thérapie diurétique	EC	Les patients traités par des diurétiques, surtout depuis peu, peuvent parfois subir une baisse excessive de la tension artérielle après le début du traitement par le lisinopril.	Il est possible d'atténuer les risques avec lisinopril d'hypotension symptomatique en arrêtant le diurétique avant le début du traitement par le lisinopril et/ou en abaissant la dose initiale de lisinopril (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , <a href="#">Hypotension</a> et <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> ).
Inhibiteurs de la DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	É	Les patients prenant simultanément des inhibiteurs de la DPP-IV peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème.	La prudence s'impose lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients recevant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou vice versa (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Or	É	Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements	La prudence s'impose.

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		et hypotension, pouvant être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p.ex. aurothiomalate sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA.	
Sels de lithium	EC	Comme avec tout autre médicament éliminant le sodium, l'élimination du lithium peut aussi diminuer.	C'est pourquoi les taux sériques de lithium devraient faire l'objet d'une surveillance étroite s'il faut administrer des sels de lithium.
Cible mammifère des inhibiteurs de la rapamycine (mTOR) (p.ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus)		Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de mTOR peut accroître le risque d'œdème de Quincke	La prudence s'impose lors de l'initiation du traitement par un ECA ou par un inhibiteur mTOR chez les patients prenant déjà respectivement l'un ou l'autre de mTOR ou un inhibiteur de l'ECA (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP)		Un traitement concomitant avec un inhibiteur de la NEP peut augmenter le risque d'angio-œdème provoqué par les inhibiteurs de l'ECA.	La prudence s'impose lors de l'initiation du traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de la NEP, ou vice versa (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains insuffisants rénaux, l'administration concomitante de lisinopril et d'AINS peut aggraver l'insuffisance rénale.  L'indométacine administrée conjointement avec lisinopril peut affaiblir l'effet antihypertensif de ce dernier.	La prudence s'impose.
Suppléments potassiques, agents d'épargne potassique ou succédanés de sel à base de potassium et autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium	T	Le lisinopril diminue la production d'aldostérone et une hausse du taux sérique de potassium peut s'ensuivre.	Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le traïmtérène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co- trimoxazole) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et avec prudence et sous-surveillance fréquente des taux sériques de potassium, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux sériques de potassium. Il faut aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.
Activateur tissulaire du plasminogène		Un traitement concomitant par un activateur tissulaire du plasminogène, un inhibiteur de l'ECA, peut augmenter le risqué d'angio-œdème	Surveiller les patients pour détecter le développement potentiel d'un angio-œdème après le début de la perfusion d'activateur tissulaire du plasminogène (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Nom propre/commun	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Légende : É = étude de cas; EC = étude 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 interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

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

L'ECA est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice. L'inhibition de l'ECA entraîne une réduction de la concentration plasmatique d'angiotensine II, ce qui mène à une intensification de l'activité de la rénine plasmatique (en raison de la perte du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution entraîne une légère hausse du taux sérique de potassium. Chez les patients traités par lisinopril et un diurétique thiazidique, aucune modification des taux sériques de potassium n'a été observé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

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

#### Tableau 6: Mode d'action

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

\* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au <sup>14</sup>C. \*\*Blocage de la réponse fonctionnelle (constrictrice) à la provocation avec l'A1.

## 10.2 Pharmacodynamie

### Hypertension

#### Adultes

L'administration de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle en position debout et couchée. On n'a pas observé de hausse rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement par lisinopril. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se sent en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle se manifeste en 6 heures. Bien qu'il fut démontré qu'après l'administration des doses quotidiennes uniques recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures, l'effet était plus constant et que l'effet moyen était considérablement plus prononcé dans certaines études avec des doses de ≥ 20 mg qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen était beaucoup plus faible 24 heures après la dose que 6 heures après la dose. Dans certains cas, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

Au cours d'études hémodynamiques auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'est accompagnée d'une baisse de la résistance artérielle périphérique avec peu ou pas de changement dans le débit et la fréquence cardiaques. Dans une étude où lisinopril a été administré à 9 patients hypertendus, une augmentation non significative du débit sanguin rénal moyen a été observé. Les données provenant de plusieurs petites études ne sont pas constantes quant à l'effet de lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire des hypertendus dont la fonction rénale est normale, mais portent à croire que les modifications, le cas échéant, sont de peu d'importance.

Lorsque lisinopril est administré avec des diurétiques thiazidiques, son effet antihypertensif est plus ou moins additif.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

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

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*), l'administration de doses plus élevées de lisinopril ( $\leq 35$  mg une fois par jour) a réduit le risque de mortalité et d'hospitalisation (paramètre combiné) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) chronique. L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, d'envergure internationale qui a évalué les effets de doses faibles, soit de 2,5 à 5,0 mg de lisinopril, comparativement à ceux de doses élevées, soit de 32,5 à 35,0 mg d'Auro-Lisinopril, sur les taux de mortalité et de morbidité chez des patients atteints d'ICC chronique. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des groupes à doses élevées, après répartition aléatoire. Les patients admis à l'étude ATLAS souffraient d'une insuffisance cardiaque de classe II, III, ou IV selon la NYHA, avaient reçu des diurétiques pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF)  $\leq 30$  %. Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des 6 mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements standards, autres que par un inhibiteur de l'ECA, étaient autorisés pendant toute la durée de l'étude. Le suivi médian a été de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou présentant une coronaropathie instable, des arythmies ventriculaires instables, une insuffisance cardiaque congestive instable ou un trouble autre que l'insuffisance cardiaque congestive qui risquait de limiter la survie en cours d'étude. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la NYHA, et 89 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de l'ECA. En ce qui a trait au paramètre secondaire principal (mortalité toutes causes et hospitalisation toutes causes), l'administration de lisinopril à doses élevée a été associée à une réduction de 11,6 % ( $p = 0,002$ ) du risque comparativement à l'administration de faibles doses (2,5 et 5 mg). L'administration de lisinopril

à doses élevées a également été associée à une réduction de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes et d'hospitalisation en raison d'un trouble cardiovasculaire ( $p = 0,036$ ). Le nombre total d'hospitalisations imputables à l'insuffisance cardiaque par patient a été réduit de 23,2 % ( $p = 0,002$ ).

### **Enfants (6 à 16 ans)**

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

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Absorption:**

Les taux sériques maximums de lisinopril sont atteints environ 7 heures après l'administration orale de lisinopril, intervalle qui peut atteindre de 8 à 10 heures environ chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde récent. Les taux sériques décroissants présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale représente probablement la liaison saturable du lisinopril à l'ECA, et ce n'est pas proportionnelle à la dose.

Selon la récupération urinaire, le taux d'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une grande variabilité entre les sujets (6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

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

#### **Distribution :**

Le lisinopril ne se lie pas à des protéines sériques autres que l'ECA.

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

#### **Métabolisme :**

Le lisinopril ne subit aucun métabolisme et est entièrement excrété inchangé dans l'urine.

### **Élimination :**

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

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

### **Populations et pathologiques particuliers**

- **Enfants (6 à 16 ans) :** Les caractéristiques pharmacocinétiques du lisinopril ont été étudiées chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un TFG > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre de lisinopril ont été atteintes en 6 heures et le degré d'absorption était d'environ 28 % selon les quantités récupérées dans l'urine. Ces valeurs sont semblables à celles obtenues antérieurement chez les adultes. La valeur typique de la clairance orale du lisinopril (clairance systémique/biodisponibilité absolue) chez un enfant de 30 kg est de 10 L/h, et elle augmente en proportion de la fonction rénale.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (≥ 65 ans), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des taux sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique plus élevés que ceux observés chez des adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, des doses quotidiennes uniques de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs ont été données à des volontaires sains, jeunes et âgés, et à des patients âgés atteints d'ICC. Les taux sériques maximums de lisinopril au jour 7 étaient supérieurs chez les sujets âgés sains par rapport aux sujets jeunes, et encore plus élevées chez les sujets âgés atteints d'ICC. La clairance rénale du lisinopril était plus basse chez les sujets âgés, surtout en présence d'ICC.
- **Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) est < 30 mL/min (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **11 ENTREPROSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

N'est pas applicable.

## PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

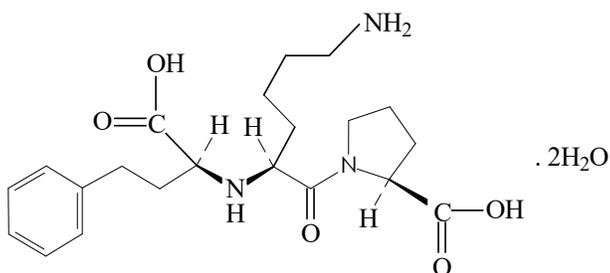
#### Substance médicamenteuse

Nom propre : Lisinopril dihydraté

Dénomination chimique : acide (2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[[[(1S)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrole-2-carboxylique.

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$ , 441,52 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physico-chimiques :

Description : Poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'acétonitrile et le chloroforme.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

### 14.2 Données comparatives sur la biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés de 5 mg d'Auro-Lisinopril (Auro Pharma Inc.) et des comprimés de 5 mg de ZESTRIL® (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 34 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Lisinopril (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance à 90
CUA <sub>T</sub> (ng.h/mL)	326,66 352,65 (38,1)	302,47 329,71 (40,6)	108,0	97,4 – 119,7
CUA <sub>I</sub> (ng.h/mL)	374,27 395,67 (33,5)	349,18 373,62 (36,3)	107,2	97,9 – 117,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18,71 20,91 (45,8)	17,28 19,74 (48,7)	108,3	96,0 – 122,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,50 (5,00 – 7,50)	8,25 (4,00 – 8,25)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	16,80 (55,3)	17,80 (35,9)		

<sup>1</sup> Auro-Lisinopril (lisinopril) comprimés, 5 mg (Auro Pharma Inc.)

<sup>2</sup> ZESTRIL® (lisinopril) comprimés, 5 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimée en tant que médiane (fourchette) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des comprimés d'Auro-Lisinopril 20 mg (Auro Pharma Inc.) et de ZESTRIL® 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 34 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Lisinopril (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance à 90
CUA <sub>T</sub> (ng.h/mL)	1260,10 1328,71 (35,7)	1362,90 1453,54 (34,0)	92,5	86,1 – 99,3
CUA <sub>I</sub> (ng.h/mL)	1310,34 1378,70 (34,5)	1399,61 1485,93 (33,6)	93,6	87,3 – 100,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	78,90 83,09 (33,1)	82,95 88,91 (35,5)	95,1	88,3 – 102,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,50 (5,00 – 10,00)	6,50 (4,00 – 12,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	16,60 (58,7)	16,07 (42,0)		

<sup>1</sup> Auro-Lisinopril (lisinopril) comprimés, 20 mg (Auro Pharma Inc.)

<sup>2</sup> ZESTRIL® (lisinopril) comprimés, 20 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimée en tant que médiane (fourchette) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale:

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

**Tableau 8 : Toxicologie subaiguë ou chronique**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
--------	-------	-----------------------------	------	-----------------	--------

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>Nombre d'animaux par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Effets</b>
Rat	2 semaines	10F+10M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, baisses de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % de la masse cardiaque chez les rates.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois	25F+25M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution de la masse cardiaque (7 à 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 à 14 % chez les mâles. Il a été noté aussi : hausse de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie tubulaire rénale focale.
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25F+25M	orale	2, 5, 10, 30, 90 <sup>a</sup>	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois ; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque ; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale ; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la nephrite interstitielle focale.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30F+30M	orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg, une hausse d'incidence de basophilie tubulaire rénale a persisté chez des rats ayant reçu 300 ou 3000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15F+15M	orale	30, 60 30, 60 (avec	L'apport de sel a empêché une diminution du gain pondéral et

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
				Solution salée)	une hausse de l'azote uréique sérique à 30 et 60 mg. Baisse de la masse cardiaque à 30 et 60 mg supprimée par apport de sel seulement chez les mâles à 30 mg. À 30 et 60 mg, changements rénaux causés par régime hyposodé (dégénérescence tubulaire rénale et basophilie tubulaire rénale) empêchés par l'apport de sel. Érosions gastriques légères ou changements nécrotiques observés chez 1 ou 2 des 30 rats ayant reçu 30 ou 60 mg. Changements non observés chez des rats ayant reçu un apport de sel à ces doses; toutefois, le lien entre l'amélioration et l'apport de sel est incertain en raison de la faible incidence de ce changement, que l'on peut aussi voir chez des animaux non traités.
Rat	5 jours et 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	Hausse de consommation de solution salée à 2 % pendant le traitement à 5 mg et aux jours 2 à 4 après le traitement à 300 mg.
Chien	2 semaines	3F+3M	orale	3, 10, 30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec intervalle de 1 mois	5F+5M	orale	3, 10, 30	À 10 mg, baisse du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée d'azote uréique et de créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
					tout relié à une urémie. À 30 mg, hausse d'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse de sodium (à 4 mEq/L) et du chlorure sériques (à 3 mEq/mL). À 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque moyenne (13 à 15 %).
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5F+5M	orale	3, 5, 15	À 15 mg, hausse de l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). À toutes les doses, baisse du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/mL) et augmentation du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/mL).
Chien	18 jours	3F+3M	orale	60/90 avec et sans solution salée	L'apport de sel a empêché une hausse d'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 mg pendant 8 jours suivis de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4F+4M	i.v.	60, 90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 mL/kg 1 heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/mL) et une baisse du chlorure sérique (en moyenne à 0,4 mEq/mL) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.
Chien	1 mois	2F+2M	orale	3, 30, 300 and 1000	À 30 mg ou plus, hausse de l'azote uréique sanguin, baisse de la densité de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mortalité. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubes rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse

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

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

### Tableau 9: Études de cancérogénicité

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

**Tableau 10 : Études de génotoxicité**

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u>			
Mutagène microbien et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	≤ 2000 µg/plaque	Potentiel mutagène: négatif
V-79	de Cellules	≤ 10 mM	Potentiel mutagène : négatif

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
mammifère <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	in pulmonaires du hamster chinois	4,42 mg/mL)	
<u>Altération de l'ADN</u>			
Étude <i>in vitro</i> alcaline	in Hépatocyte de rat	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction de bris de l'ADN simple brin : négatif
<u>Évaluation chromosomique</u>			
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire d'hamster chinois	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction d'aberration chromosomique : négatif
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	de ≤ 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

### Toxicologie - reproduction et développement :

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

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

La fœtotoxicité chez les lapines fut démontré par une recrudescence de l'incidence de

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

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

**Tableau 11: Études tératologiques**

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie	Durée du traitement	Résultats
Souris	25	100, 300, 1000, 1000 avec solution salée	orale	Jour 6 au jour 15 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. Hausse du taux de résorption chez tous les groupes sans apport de sel (pas d'augmentation de l'azote uréique sérique).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec Solution salée	orale	Jour 6 au jour 17 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. Effets observés chez la mère : légère baisse du gain pondéral maternel dans tous les groupes sans apport de sel; hausse de l'activité à champ ouvert (mesure de l'activité spontanée) à la semaine 5 chez les femelles F1 postpartum à 300 mg avec ou sans apport de sel, mais seulement à 300 mg avec apport de sel chez les femelles à la semaine 6. Lorsque le test à champ ouvert a été répété chez les mâles et les femelles recevant 300 mg avec et sans apport de sel à la semaine 11, aucun effet n'a été noté.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 tous les groupes avec solution salée	orale	Jour 6 au jour 18 de la gestation	Aucun effet tératogène observé. À toutes les doses, hausse de l'incidence d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpiens, phalanges des pattes de devant, os pelviens, astragale et/ou calcanéum) considérée comme un effet fœtotoxique. À 1 mg, une lapine a présenté une forte incidence de résorptions.
Lapin	18	0,031,	orale	Jour 6 au	Aucune fœtotoxicité ni embryotoxicité

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie	Durée du traitement	Résultats
(Nouvelle-Zélande)		0,125, 0,5		jour 18 de la gestation	observée à des doses maternotoxiques. À 0,125 mg et 0,5 mg, on a observé une mortalité maternelle, une diminution du gain pondéral maternel et de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium. De plus, des doses de 0,5 mg ont entraîné des diminutions du sodium et du chlorure sériques et une distension diffuse des tubes contournés distaux ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale.

**Tableau 12 : Études de fécondité, de gestation tardive et de lactation, avec évaluation postnatale**

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

postpartu et 300 mg sans apport de sel. Pas d'effet sur  
m le groupe avec apport de sel. Aucun effet sur  
la croissance des rats.

---

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

<sup>P</sup>rZESTRIL<sup>®</sup>, comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg, numéro de contrôle de la présentation : 268405, monographie de produit, Searchlight Pharma Inc. (23 NOV. 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### **Pr**Auro-Lisinopril

#### **Comprimés de lisinopril**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Auro-Lisinopril** et chaque fois que vous renouvelez. Cette notice est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**Auro-Lisinopril**.

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

- Auro-Lisinopril ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Prendre ce médicament pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Auro-Lisinopril, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

#### **Pour quoi Auro-Lisinopril est-il utilisé ?**

Auro-Lisinopril est utilisé chez les adultes :

- Pour traiter la tension artérielle (hypertension).
- Traiter l'insuffisance cardiaque avec d'autres médicaments, lorsque le cœur ne pompe pas le sang dans votre corps aussi bien qu'il le devrait.
- Pour réduire le risque de crise cardiaque (infarctus du myocarde) chez les patients ayant déjà fait une crise cardiaque.

Auro-Lisinopril est utilisé chez les enfants (âgés de 6 à 16 ans) pour traiter la tension artérielle.

#### **Comment Auro-Lisinopril agit-il ?**

Auro-Lisinopril appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par '**PRIL**'.

Auro-Lisinopril agit en décontractant vos vaisseaux sanguins, ce qui permet à votre cœur de pomper plus facilement le sang dans toutes les parties de votre corps. Cela aide à réduire la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre Auro-Lisinopril régulièrement, même si vous vous sentez bien.

## Quels sont les ingrédients dans Auro-Lisinopril?

Ingrédients médicinaux : lisinopril

Ingrédients non médicinaux : Hydrogénophosphate de calcium anhydre, Oxyde de fer rouge, Stéarate de magnésium. Amidon de maïs, Mannitol, Amidon prégélatinisé.

## Auro-Lisinopril se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 5 mg, 10 mg et 20 mg.

## N'utilisez pas Auro-Lisinopril si :

- Vous êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicinal de la préparation.
- Vous avez des antécédents familiaux d'œdème de Quincke (réaction allergique) ou avez déjà eu une réaction allergique à un autre inhibiteur de l'ECA. Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- Vous prenez du sacubitril/valsartan (Entresto®), en raison d'un risque accru de réaction allergique grave, ce qui entraîne une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lorsqu'il est pris avec Auro-Lisinopril.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre Auro-Lisinopril pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort.
- Vous allaitez. Auro-Lisinopril passe dans le lait maternel.
- Vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et présentez l'un des états suivants :
  - Diabète
  - Maladie des reins
  - Taux élevés de potassium
  - Insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et présentez l'un des états suivants :
  - Diabète accompagné de lésions à des organes cibles
  - Maladie des reins
  - Taux élevés de potassium
  - Insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle

Vous pouvez reconnaître les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par «-SARTAN».

- Vous avez entre 6 et 16 ans et avez de graves problèmes de reins.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Auro-Lisinopril, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous:**

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

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Surveillance :** Pendant votre traitement avec Auro-Lisinopril, votre professionnel de la santé pourrait vérifier votre fonction rénale et hépatique, votre tension artérielle et la quantité d'électrolytes (p.ex. potassium) dans votre sang à intervalles réguliers.

**Exposition au soleil :** Vous pourriez développer une sensibilité au soleil en prenant Auro-Lisinopril. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

**Utilisation de l'anesthésie :** Si vous allez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez Auro-Lisinopril.

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

**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 médicaments alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- Sacubitril/valsartan
- Médicaments contenant de l'aliskirène, des ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA si vous avez

également :

- Diabète (avec ou sans lésions à des organes cibles) o Maladie des reins
- Taux élevés de potassium, ou
- Insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Auro-Lisinopril:**

- Agents augmentant le taux sérique de potassium, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type spécifique de « pilule qui élimine l'eau »).
- Allopurinol utilisé pour traiter la goutte.
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète tels que :
  - L'insuline
  - Médicaments appelés inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV), notamment l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine
  - Les autres médicaments par voie orale (comme les sulfonurées)Votre dose de ces types de médicaments pourrait devoir être modifiée si vous les prenez en même temps qu'Auro-Lisinopril.
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le temsirolimus et l'évérolimus.
- De l'or pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.
- Le lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure. Ceux-ci incluent l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques (« pilules qui éliminent l'eau »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Médicaments connus comme inhibiteurs de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) comme le sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe.
- Médicaments appelés activateur tissulaire du plasminogène (tPA), utilisés pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.
- Médicaments appelés inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

### **Comment utiliser Auro-Lisinopril?**

- Prenez Auro-Lisinopril exactement comme prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Il importe peu que vous preniez Auro-Lisinopril avec ou sans aliments.
- Ne cessez PAS de prendre Auro-Lisinopril, sauf sur indication contraire de votre professionnel de la santé, même si vous vous sentez bien.

### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé a décidé de la dose la mieux adaptée à votre cas. Prenez votre dose une fois par jour, exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

### **Surdose:**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'Auro-Lisinopril, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Auro-Lisinopril ?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Auro-Lisinopril. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Étourdissements (ou sensation de tête légère), somnolence, fatigue, maux de tête, faiblesse (perte de force)
- Toux, écoulement nasal
- Démangeaisons, psoriasis, douleur au sinus, éruptions cutanées, respiration sifflante
- Douleur abdominale, diarrhée, nausées, douleur à l'estomac et troubles digestifs, vomissements
- Confusion, somnolence ou insomnie, sautes d'humeur (y compris des signes de dépression), hallucinations visuelles et/ou auditives, rêves étranges
- Perturbation du goût ou de l'odorat, bouche sèche, engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils
- Battements cardiaques rapides
- Impuissance
- Perte de cheveux

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

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

Auro-Lisinopril peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Tension artérielle basse :</b> étourdissement, évanouissements, sensation de tête légère. Peut survenir quand vous passez d'une position assise ou couchée à une position debout	√		
<b>Hausse du taux de potassium dans le sang:</b> battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique :</b> éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Troubles des reins :</b> changement dans la fréquence d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
<b>Troubles du foie et du pancréas :</b> jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
cardiaques irréguliers			
<b>RARE</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Diminution du nombre de plaquettes</b> : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau		√	
<b>Diminution du nombre de globules blancs</b> : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique)</b> : toute combinaison de démangeaisons, d'éruptions cutanées, de rougeur, de vésication et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs aux articulations			√

Si vous présentez un symptôme ou effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes

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

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

Conserver vos comprimés dans un endroit frais et sec à une température comprise entre 15 et 30 °C. Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine.

Ne prenez pas les comprimés après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. Retournez tous les comprimés non utilisés d'Auro-Lisinopril à votre professionnel de la santé.

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

### **Si vous souhaitez plus d'informations sur Auro-Lisinopril :**

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie 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.auropharma.com](http://www.auropharma.com), ou en téléphonant au 1-855-648-6681

Cette notice a été préparée par Auro Pharma Inc.

Dernière révision: 17 juin 2024