

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**Pr LISINOPRIL (TYPE Z)**

Comprimés de lisinopril

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg, destinés à la voie orale

USP

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Sanis Health Inc.  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5

Date d'autorisation initiale :  
Le 11 février 2022

Date de révision :  
1 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 290457

## MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	11/2024
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	11/2024

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....	2
TABLE DES MATIÈRES .....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....	4
1 INDICATIONS .....	4
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....	6
4 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION .....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	11
7.1 Cas particuliers.....	18
7.1.1 Grossesse .....	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants .....	19
7.1.4 Personnes âgées .....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	23
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	27
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	27
9.4 Interactions médicament-médicament .....	27
9.5 Interactions médicament-aliments.....	33

9.6	Interactions médicament-plantes médicinales .....	33
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	33
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	33
10.1	Mécanisme d'action.....	33
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique .....	37
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	39
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	39
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....	40
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	40
14	ESSAIS CLINIQUES.....	40
14.3	Études de biodisponibilité comparative .....	40
15	MICROBIOLOGIE .....	42
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	42
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE .....	55
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	56

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

### 1 INDICATIONS

LISINOPRIL (TYPE Z) (comprimés de lisinopril) est indiqué chez l'adulte pour :

- Hypertension : dans le traitement de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénovasculaire, seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. L'administration d'une association médicamenteuse s'est avérée nécessaire chez une grande majorité de patients (> 80 %) atteints d'hypertension grave.
- Insuffisance cardiaque : 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 par LISINOPRIL (TYPE Z) ne devrait être entrepris que sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. L'administration de doses élevées de LISINOPRIL (TYPE Z) 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 bêtabloquants. Le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) doit être réévalué après 6 semaines. En l'absence de signes de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique ou asymptomatique, on peut interrompre le traitement par ce médicament. LISINOPRIL (TYPE Z) ne doit pas être utilisé dans les cas suivants : tension artérielle systolique < 100 mm Hg, insuffisance rénale cliniquement importante ou antécédents de sténose bilatérale des artères rénales ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde](#) et [Fonction rénale, Insuffisance rénale](#)).

#### 1.1 Enfants

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

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants de ce groupe d'âge ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement](#)

[posologique](#) 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 comprimés de lisinopril (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)). Les études pharmacocinétiques indiquent que les taux sanguins 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

LISINOPRIL (TYPE Z) est contre-indiqué chez :

- les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit ;
- les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ;
- les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)) ;
- les patientes qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir [7.1.1 Grossesse](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) ;
- les patientes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#)) ;
- les patients qui prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke. Il faut attendre au moins 36 heures avant d'instaurer le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) après l'arrêt du traitement par sacubitril/valsartan. Si le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) est arrêté, le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être entrepris que 36 heures après la dernière dose de LISINOPRIL (TYPE Z) ;
- les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
  - un diabète (de type 1 ou de type 2) ;
  - une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 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, Appareil cardiovasculaire, Fonction rénale](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) ;
- les patients 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) ;
- une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ;
- une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ; ou
- une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) ;
- les patients de moins de 6 ans ;
- les patients âgés entre 6 et 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions graves importantes

Lorsqu'ils sont administrés au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse (*voir* [7.1.1 Grossesse](#)).

### 4 POSOLOGIE ET MODE D'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 Dose recommandée et ajustement posologique

##### Hypertension essentielle

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

## Patients traités par des diurétiques

Chez les patients hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de LISINOPRIL (TYPE Z) peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue 2 à 3 jours avant d'entreprendre le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) afin de réduire les risques d'hypotension (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*). La posologie de LISINOPRIL (TYPE Z) devrait être ajustée en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de LISINOPRIL (TYPE Z) administré seul, on peut reprendre le traitement par les diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

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 de la posologie en présence d'insuffisance rénale

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

**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*

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

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

## **Ajustements posologiques chez les populations particulières**

### ***Enfants et adolescents (6 à 16 ans)***

Chez les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients pesant de 20 kg à < 50 kg, et de 5 mg chez les patients pesant  $\geq$  50 kg. LISINOPRIL (TYPE Z) se prend 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 < 50 kg et de 40 mg chez les patients pesant  $\geq$  50 kg (voir [7.1.3 Enfants](#), [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

LISINOPRIL (TYPE Z) n'est pas recommandé chez les enfants < 6 ans ou ceux qui présentent un DFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

En règle générale, l'effet des comprimés de lisinopril sur la tension artérielle, et les effets indésirables du médicament, ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés ayant reçu des doses similaires. Toutefois, les résultats d'études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les personnes âgées, de sorte que, chez ces patients, l'ajustement posologique chez ce groupe d'âge devra donc être effectué avec précaution (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### ***Hypertension rénovasculaire***

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

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

LISINOPRIL (TYPE Z) doit être utilisé comme traitement d'appoint avec un diurétique et, dans les



cas appropriés, de la digoxine. Le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier. Il faut évaluer la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z), car on a signalé des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale consécutive ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et Fonction rénale](#)).

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

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

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

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

Le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) peut être instauré dès les 24 premières heures qui suivent le début des symptômes d'infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standard préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêtabloquants ([voir 1 INDICATIONS](#)).

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

Les patients qui présentent une tension systolique basse (de 100 à 120 mm Hg) à l'instauration du traitement ou durant les 3 jours qui suivent l'infarctus, devraient recevoir une dose plus faible de 2,5 mg par voie orale. On ne doit pas instaurer un traitement au moyen de LISINOPRIL (TYPE Z) chez les patients qui présentent un risque de détérioration hémodynamique grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil 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 systolique  $< 90$  mm Hg pendant  $> 1$  heure), il faut interrompre le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z).

On devrait évaluer la fonction rénale des patients avant et pendant le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

L'administration du médicament devrait être maintenue pendant 6 semaines. Après cette période, les patients qui présentent des signes et des symptômes d'insuffisance cardiaque devraient continuer à prendre LISINOPRIL (TYPE Z) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

#### **4.4 Administration**

L'absorption des comprimés LISINOPRIL (TYPE Z) (comprimés de lisinopril) n'étant pas influencée par l'ingestion d'aliments, le médicament peut être pris avant, pendant ou après les repas. LISINOPRIL (TYPE Z) doit être administré en une seule dose quotidienne prise à la même heure tous les jours.

#### **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, mentionnons l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant reçu une surdose doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à en accélérer l'élimination. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse d'une solution saline. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. Il faut éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés: 5 mg, 10 mg et 20 mg	Amidon, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, phosphate dicalcique, silice colloïdale stéarate de magnésium. AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6

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

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

Chaque comprimé LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) de 20 mg, rose foncé, de forme ronde, portant l'inscription gravée « 20 » sur un côté et « N » sur l'autre côté, renferme 20 mg de lisinopril. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés et en boîtes de 30 comprimés en plaquettes alvéolées.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Se reporter à la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Appareil 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 les comprimés de lisinopril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints du diabète (de type 1 ou de

type 2) et/ou d'une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). 2). Par conséquent, l'utilisation de LISINOPRIL (TYPE Z) 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'un inhibiteur de l'ECA, LISINOPRIL (TYPE Z) compris, et d'autres agents inhibant le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

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

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

### **Hypotension**

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de comprimés de lisinopril, généralement à la suite de la première ou de 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](#)). Chez les patients qui souffrent d'une ICC grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause d'un risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril ou de diurétique, ou des deux médicaments. 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](#)).

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, un soluté physiologique en perfusion i.v. 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. Cependant, on doit considérer une réduction de

la dose de LISINOPRIL (TYPE Z) ou de la posologie des diurétiques administrés de façon concomitante.

Si l'hypotension survient au cours d'un traitement administré à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'arrêt du traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

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

Il s'agit de patients qui ont une tension artérielle systolique  $\leq 100$  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 menée chez des ayant subi récemment un infarctus du myocarde, la fréquence d'hypotension persistante (tension systolique  $< 90$  mm Hg pendant plus de 1 heure) a été plus élevée chez ceux qui ont été traités par des comprimés de lisinopril que chez ceux qui avaient reçu un placebo (9,0 % p/r à 3,7 %).

### ***Sténose valvulaire/myocardiopathie hypertrophique***

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

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

## **Conduite et utilisation de machines**

### ***Amointrissement des facultés***

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

## **Oreille/nez/gorge**

### **Toux**

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après l'interruption du traitement ou la diminution de la dose de comprimés de lisinopril.

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

## **Systeme 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 (TYPE Z) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Hyperkaliémie**

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

Comme 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](#)).

## **Systeme sanguin et lymphatique**

### ***Neutropénie/agranulocytose***

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

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

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

Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une hausse marquée des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces deux constantes simultanément, sont survenus durant un traitement par des comprimés de lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Dans de très rares cas, on a signalé chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients recevant LISINOPRIL (TYPE Z) et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée des enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)*). Si, au cours d'un traitement par LISINOPRIL (TYPE Z), le patient éprouve un symptôme inexplicé, notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, il faut envisager d'interrompre l'administration de LISINOPRIL (TYPE Z).

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

### **Systeme immunitaire**

#### ***Œdème de Quincke***

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients traités par des comprimés de lisinopril. L'œdème de Quincke, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un œdème du larynx ou à un état de

choc, ou aux deux à la fois. Dès qu'un œdème apparaît, on doit interrompre l'administration de LISINOPRIL (TYPE Z) et surveiller le patient jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Lorsque le gonflement se limite seulement au visage, aux lèvres et à la bouche, l'œdème disparaît généralement sans traitement, bien que l'on puisse avoir recours aux antihistaminiques pour soulager les symptômes. On doit surveiller étroitement ces patients jusqu'à ce que le gonflement se soit dissipé. Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'épinéphrine par voie s.c. (0,5 mL en solution de 1:1000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète des symptômes.

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

Les patients 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'on entreprend un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur du NEP, ou vice versa. Il convient de surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après l'instauration d'un traitement par activateur tissulaire du plasminogène sous forme de perfusion (*voir* [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 signalées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. en polyacrylonitrile [PAN]) ou qui sont soumis à une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran, et qui suivent un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants: nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème de Quincke, difficulté respiratoire et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.



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

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

### ***Réactions nitritoïdes – Or***

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

### **Considérations périopératoires**

#### ***Chirurgie/anesthésie***

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

### **Fonction rénale**

#### ***Insuffisance rénale***

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, dont LISINOPRIL (TYPE Z), ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT](#)*).

Dans les cas d'un infarctus aigu du myocarde, on ne devrait pas instaurer un traitement par le lisinopril chez les patients atteints d'insuffisance rénale manifeste, déterminée par une concentration de la créatinine sérique > 177 µmol/L ou une protéinurie > 500 mg/24 heures. Si une insuffisance rénale survient durant le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) (créatinine sérique > 265 µmol/L ou 2 fois la valeur initiale), le médecin devrait envisager de cesser l'administration de ce médicament.

Le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) (comprimés de lisinopril) devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

## **7.1 Cas particuliers**

### **7.1.1 Grossesse**

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué durant la grossesse parce que ces agents peuvent causer une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Le traitement par LISINOPRIL (TYPE Z) devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

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

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.

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

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

### 7.1.2 Allaitement

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

### 7.1.3 Enfants

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

**Enfants (< 6 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour ce groupe d'âge pédiatrique.

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

### 7.1.4 Personnes âgées

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

### Origine ethnique

#### Race

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

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

## 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 %). L'interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 5,9 % des patients.

Les données d'incidence comparative sur les effets indésirables survenus chez les hypertendus et les patients atteints d'ICC traités par des comprimés de lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées sont répertoriées dans la section 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

**Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables chez les patients traités par les comprimés de lisinopril dans des essais cliniques contrôlés**

		<b>Hypertension n = 2633 patients) (%)</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive (636 patients) (%)</b>
Effets cardiovasculaires	Hypotension	0,8	5,2
	Effets orthostatiques	0,9	1,3
	Douleur thoracique	1,1	7,4
	Angine	0,3	3,8
	Œdème	0,6	2,5
	Palpitations	0,8	1,9
	Troubles du rythme	0,5	0,6
Effets gastro- intestinaux	Diarrhée	1,8	6,1
	Nausées	1,9	4,9
	Vomissements	1,1	2,4
	Dyspepsie	0,5	1,9
	Anorexie	0,4	1,4
	Constipation	0,2	0,8
	Flatulence	0,3	0,5
Effets sur le système nerveux	Étourdissements	4,4	14,2
	Céphalées	5,6	4,6
	Paresthésie	0,5	2,8
	Dépression	0,7	1,1
	Somnolence	0,8	0,6
	Insomnie	0,3	2,4
	Vertige	0,2	0,2
Effets sur les voies respiratoires	Toux	3,0	6,4
	Dyspnée	0,4	7,4
	Orthopnée	0,1	0,9
Effets dermatologiques	Éruptions cutanées	1,0	5,0
	Prurit	0,5	1,4
Effets musculo- squelettiques	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Lombalgie	0,5	1,7
	Douleur à la jambe	0,1	1,3
	Douleur à l'épaule	0,2	0,8
Autres	Asthénie/fatigue	2,7	7,1
	Vue brouillée	0,3	1,1
	Fièvre	0,3	1,1

Bouffées vasomotrices	0,3	0,3
Goutte	0,2	1,7
Baisse de la libido	0,2	0,2
Malaise	0,3	1,1

### Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez les patients recevant des comprimés de lisinopril (0,1 %). Dans de très rares cas, un œdème intestinal a été rapporté ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)).

### Hypotension

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

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

Comme 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 à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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 – Fréquence des effets indésirables chez les patients traités par les comprimés de lisinopril dans des essais cliniques contrôlés

<b>Effet 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
État de choc	2,5	2,8	2,2	1,9
Dysfonction rénale	1,1	2,4	2,4	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,6	0,6	0,9	0,8
Infarctus récidivant	2,2	2,2	2,2	1,9
Épisodes d'hémorragie	1,2	1,3	1,1	0,9
Angor post-infarctus	13,2	13,9	12,3	11,8
Fibrillation ventriculaire	3,1	2,5	2,4	2,2
Tachycardie ventriculaire persistante	2,5	2,1	1,8	2,3
Flutter ou fibrillation auriculaire	6,4	6,3	5,3	5,7
Bloc auriculo-ventriculaire complet	2,4	2,9	2,5	2,1
Asystole	1,2	1,2	1,3	1,2
Rupture du septum intraventriculaire	0,3	0,4	0,2	0,2
Rupture du pilier du cœur	0,3	0,4	0,5	0,4
Insuffisance cardiaque tardive (> 4 jours)	4,5	4,5	4,2	4,2

### 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 des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

#### *Électrolytes sériques*

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

#### *Créatinine, azote uréique du sang*

On a noté une augmentation des taux d'azote uréique du sang et de créatinine sérique, généralement réversible à l'arrêt du traitement, chez 1,1 % et 1,6 % respectivement des patients atteints d'hypertension essentielle ayant reçu uniquement des comprimés de lisinopril. Ces augmentations étaient plus fréquentes chez les patients qui recevaient un traitement concomitant aux diurétiques et chez les patients souffrant d'une sténose de l'artère rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez des patients atteints d'ICC et recevant également des diurétiques, on a constaté, dans 12,0 % des cas environ, une augmentation réversible des taux d'azote uréique du sang (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %). Dans la plupart des cas, ces deux paramètres sont retournés à des valeurs normales lorsqu'on a diminué la posologie du diurétique.

Comme 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 %). Ce phénomène a pu être traité et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0,4 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

### **Hématologie**

On a fréquemment observé une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,9 g/100 mL et de 0,6 vol./100 mL respectivement) chez des patients traités par des comprimés de lisinopril ; ces réductions ont rarement été importantes sur le plan clinique chez les patients qui ne présentaient pas d'autres causes d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés. Des inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, ont été reliés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire caractérisées par une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie. 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, Système sanguin et lymphatique](#)).

### **Fonction hépatique**

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

### **Interruption du traitement**

Dans l'ensemble, 1,0 % des patients ont dû interrompre le traitement à cause de valeurs anormales de laboratoire, en particulier une élévation des taux d'azote uréique du sang (0,8 %), de créatinine sérique (0,1 %) et de potassium sérique (0,1 %).



## 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

### Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Très rares : Agranulocytose, anémie, anémie hémolytique (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)*), dépression médullaire, leucopénie, thrombocytopénie.

### Troubles cardiaques et vasculaires

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

Peu

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

### Troubles endocriniens

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

### Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, vomissements.

Peu

fréquents : Douleur abdominale, indigestion et nausée.

Rares : Xérostomie.

Très rares : Angio-œdème intestinal (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*), pancréatite.

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

Peu

fréquents : Asthénie, fatigue.

### Troubles hépatobiliaires

Très rares : Hépatite – hépatocellulaire ou cholestatique –, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, on a signalé chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique.

Les patients sous LISINOPRIL (TYPE Z) qui développent un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### Troubles du système immunitaire

Fréquence

inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde.

#### Résultats des analyses

Peu

fréquents : Hausse de la créatinine sérique, hausse de l'urée sanguine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), hausse des enzymes hépatiques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

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

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu

fréquents : Hyperkaliémie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#))

Rares : Hyponatrémie.

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

#### Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Céphalées, étourdissements.

Peu

fréquents : Altérations de l'humeur (comprenant l'apparition de symptômes dépressifs), hallucinations, paresthésie, perturbation du goût, perturbation du sommeil, vertige.

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs.

#### Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal.

Rare : Insuffisance rénale aiguë, urémie.

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

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

Rares : Alopécie, psoriasis, urticaire.

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

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- Association avec le 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 antagonistes 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 la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents entraînant la libération de rénine (p. ex. les diurétiques)	EC	L'effet antihypertenseur des comprimés de lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent 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 médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertenseur à celui 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 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 système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients ayant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le diabète (de type 1 ou de type 2) ;</li> <li>- une insuffisance rénale modérée à grave (DFG &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> <p>Il n'est pas recommandé chez</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			tous les autres patients ( <i>voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>, <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>, <a href="#">Appareil cardiovasculaire</a>, <a href="#">Fonction rénale</a>, et <a href="#">9.4 Interactions médicament-médicament</a></i> ).
Antagonistes 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.	<p>Le double blocage du SRAA avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA est contre-indiqué chez les patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un diabète accompagné de lésions à des organes cibles ;</li> <li>- une insuffisance rénale modérée à grave (DFG &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ;</li> <li>- une hyperkaliémie (&gt; 5 mmol/L) ; ou</li> <li>- une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension.</li> </ul> <p>Il n'est pas recommandé chez tous les autres patients (<i>voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>, <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">9.4 Interactions médicament-médicament</a></i>).</p>
Thérapie antihypertensive	EC	L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut	La prudence s'impose.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		entraîner une baisse excessive 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) provoque une hausse de l'effet hypoglycémiant entraînant un risque d'hypoglycémie.	Il faut surveiller de près les patients diabétiques ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Diurétiques	EC	Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale du lisinopril.	Il est possible d'atténuer les risques d'hypotension symptomatique en arrêtant le diurétique avant le début du traitement par le lisinopril et/ou en abaissant la dose initiale de lisinopril ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension et 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 ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Or	É	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.	La prudence s'impose.
Sels de lithium	EC	Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite.	Par conséquent, on doit surveiller attentivement les taux sériques de lithium si l'on administre des sels de lithium.
Cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) (p.ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus)		Un traitement concomitant par des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la mTOR peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	La prudence s'impose lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR, ou vice versa ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP)		Un traitement concomitant par 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'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de la NEP, ou vice versa ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	<p>Chez certains patients présentant une dysfonction rénale et traités au moyen d'AINS, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale.</p> <p>L'indométhacine peut réduire l'efficacité antihypertensive des comprimés de lisinopril lorsqu'elle est administrée conjointement avec ces derniers</p>	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 tels que la spironolactone, le triamtérène et l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole), ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence, car ils risquent de provoquer une augmentation importante des taux de potassium sérique. On recommande, en outre, de procéder à de



Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			fréquentes évaluations de ces taux. 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 risque d'angio-œdème	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 ( <i>voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire</a></i> ).

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

### 9.5 Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

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

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

LISINOPRIL (TYPE Z) (comprimés de lisinopril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé dans le traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive et après un infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est

hémodynamiquement stable.

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

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

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

**Tableau 6 – Mode d'action**

Étude	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> d'animau x par groupe	Voie d'admi nistrati on	Dose	Résultats
Inhibition <i>in vitro</i> de l'ECA*	Plasma de porc		<i>in vitro</i>		IC <sub>50</sub> = ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>in vitro</i>		AC <sub>50</sub> = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rat Sprague/Dawley mâle	8	i.v.		ID <sub>50</sub> = 2,3 (1,7- 3,1) mcg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rat Sprague/Dawley mâle	4	i.v.	3 et 10 mcg/k g	Environ 110 min

Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des rats conscients**	Rat Sprague/Dawley mâle	3 - 5	orale	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des chiens anesthésiés**	Chien commun	6	i.v.	1-30 mcg/kg	ID <sub>50</sub> = 6,5 mcg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des chiens conscients**	Chien commun	3	orale	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Inhibition pendant 6 à 24 h

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

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

## 10.2 Pharmacodynamie

### Hypertension

#### Adultes

L'administration de comprimés de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement l'administration des comprimés. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertenseur se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a observé un effet antihypertenseur 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées ; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses  $\geq 20$  mg qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertenseur moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

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 portant sur 9 patients hypertendus, l'administration de comprimés de lisinopril a fait augmenter très légèrement le flux sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne concordent pas quant à l'effet des comprimés de lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais elles

laissent supposer que si des modifications se produisent, celles-ci ne sont pas importantes.

Lorsque les comprimés de lisinopril sont administrés avec des diurétiques de type thiazidique, l'effet antihypertenseur qui en résulte équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque médicament.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

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

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*), l'administration de doses plus élevées de comprimés 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 chronique (ICC). L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, d'envergure internationale qui a évalué les effets de doses faibles, soit de 2,5 à 5,0 mg de lisinopril, comparativement à ceux de doses élevées, soit de 32,5 à 35,0 mg de lisinopril, sur les taux de mortalité et de morbidité chez des patients atteints d'ICC chronique. Au total, 1596 patients ont fait partie des groupes à faibles doses, et 1568 patients, des groupes à doses élevées, après répartition aléatoire. Les patients admis à l'étude ATLAS souffraient d'une insuffisance cardiaque de classe II, III, ou IV selon la NYHA, avaient reçu des diurétiques pendant au moins 60 jours avant le début de l'étude et présentaient une fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF)  $\leq 30$  %. Les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque de classe II n'étaient admissibles à l'étude que s'ils avaient été hospitalisés ou avaient reçu un traitement à l'urgence au cours des 6 mois précédents. Un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA et la digoxine était permis, et les traitements standards, autres que par un inhibiteur de l'ECA, étaient autorisés pendant toute la durée de l'étude. Le suivi médian a été de 46 mois. Le protocole excluait les patients ayant subi une intervention cardiaque récente ou présentant une coronaropathie instable, des arythmies ventriculaires instables, une insuffisance cardiaque congestive instable ou un trouble autre que l'insuffisance cardiaque congestive qui risquait de limiter la survie en cours d'étude. Dans l'ensemble, 77 % des patients étaient atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la NYHA, et 89 % des sujets avaient déjà reçu un inhibiteur de l'ECA. 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 principal critère de jugement secondaire (mortalité toutes causes et hospitalisation toutes causes), l'administration de doses élevées de comprimés de lisinopril a été associée à une réduction de 11,6 % ( $p = 0,002$ ) du risque comparativement à l'administration de doses faibles (2,5 et 5 mg). L'administration de doses élevées de comprimés de lisinopril 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 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour avait abaissé la tension artérielle lors du creux plasmatique d'une façon dépendante de la dose, l'effet antihypertenseur étant demeuré constant aux doses supérieures à 1,25 mg (0,02 mg/kg). Cet effet a été confirmé lors d'une phase de sevrage, au cours de laquelle une augmentation additionnelle de la tension diastolique d'environ 9 mm Hg a été observée chez les patients répartis aléatoirement pour recevoir un placebo comparativement aux patients affectés à la poursuite du traitement par une dose modérée ou élevée de lisinopril. L'effet antihypertenseur 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**

La concentration sérique maximale de lisinopril est atteinte environ 7 heures après l'administration orale des comprimés, mais chez les patients qui viennent de subir un infarctus du myocarde, on a observé que le temps requis pour atteindre la concentration sérique maximale augmente quelque peu (8 à 10 heures). Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine a atteint son degré maximal ; elle n'est pas proportionnelle à la dose administrée.

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 modifiée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

### **Distribution**

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques autres que l'ECA.

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

### **Métabolisme**

Non métabolisé, le lisinopril est excrété dans l'urine totalement inchangé.

## 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 particulières et états pathologiques

- **Enfants et adolescents (6 à 16 ans) :** Les caractéristiques pharmacocinétiques du lisinopril ont été étudiées chez 29 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans qui présentaient un DFG > 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. Au cours d'une autre étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs à des volontaires en bonne santé, jeunes et âgés ainsi qu'à des patients âgés atteints d'ICC. Au 7<sup>e</sup> jour de traitement, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes, et atteignaient des valeurs encore plus grandes chez les patients âgés qui souffraient d'ICC. On a également observé une diminution de la clairance rénale chez les sujets âgés, notamment 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 (DFG) est < 30 mL/min ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

## **12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

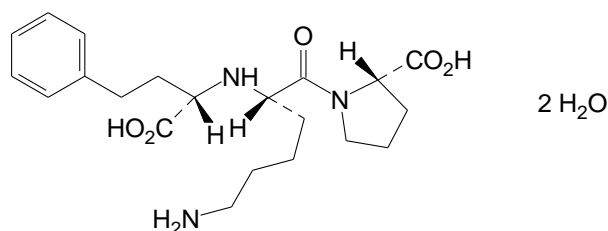
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lisinopril

Dénomination systématique : (S)-1-[N<sup>2</sup>-(1-Carboxy-3-phénylpropyl)-L-lysyl]-L-proline dihydratée

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le lisinopril est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et quasi insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'acétonitrile et le chloroforme.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

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

#### 14.3 Études de biodisponibilité comparative

Les tableaux ci-après présentent une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de trois types de comprimés de lisinopril de 20 mg — LISINOPRIL (TYPE Z) (Sanis Health Inc.), PRINIVIL® (Merck Sharp & Dohme Canada, Canada) et ZESTRIL® (Zeneca Pharma Ltée, Canada) — mesurés lors d'une étude de bioéquivalence comparative croisée à trois permutations, dans laquelle des adultes de sexe masculin en bonne santé ont reçu à jeun une dose unique des médicaments. Les tableaux ci-dessous présentent un résumé des données de biodisponibilité comparative provenant des 18 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

#### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE



Lisinopril (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	940,89 1011,22 (38,13)	952,69 1020,97 (36,22)	98,8	83,0 – 117,6
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	1000,48 1069,06 (36,47)	1020,93 1092,90 (35,60)	98,0	83,0 – 120,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60,67 66,08 (40,28)	63,91 68,49 (35,06)	94,9	78,4 – 114,8
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,67 (5,00 – 9,00)	6,72 (4,00 – 8,00)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	40,67 (9,28)	46,11 (17,17)		

<sup>1</sup> Comprimés LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) de 20 mg (Sanis Health Inc.).

<sup>2</sup> Comprimés PRINIVIL® de 20 mg (Merck Sharp & Dohme Canada, Canada).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

#### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lisinopril (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	940,89 1011,22 (38,13)	965,46 1036,30 (36,52)	97,5	81,9-116,0
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	1000,48 1069,06 (36,47)	1023,24 1090,80 (35,39)	97,8	82,7-119,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	60,67 66,08 (40,28)	61,73 66,99 (32,36)	98,3	81,2-119,0
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,67 (5,00 – 9,00)	6,61 (4,00 – 8,00)		

Lisinopril (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	40,67 (9,28)	39.64 8,60)		

<sup>1</sup> Comprimés LISINOPRIL (TYPE Z) (lisinopril) de 20 mg (Sanis Health Inc.).

<sup>2</sup> Comprimés ZESTRIL® de 20 mg (Zeneca Pharma Ltée, Canada).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de 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 chez des souris a entraîné une diminution de l'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe de toxicité n'a été noté chez les rats après l'administration orale du médicament. Des diarrhées transitoires et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez les chiens ayant reçu une dose de 6 g/kg. L'administration intraveineuse chez la souris a provoqué de la bradypnée, de l'ataxie, des convulsions cloniques, de l'exophtalmie et des tremblements. Chez le rat, l'administration intrapéritonéale a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe de toxicité, ni aucun décès n'ont été constatés chez les rats mâles.

**Tableau 7 – Toxicologie subaiguë ou chronique**

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose mg/kg/j</b>	<b>Effets</b>
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids du cœur chez les femelles.
Rat	3 mois + interruption de 1 mois	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : augmentation (jusqu'à environ 2 fois) de l'azote uréique du sang et diminution (7 % à 10 %) du poids du cœur chez les femelles. À 10 et 30 mg respectivement : réduction de 11 % et 14 % du gain pondéral chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux.
Rat	1 an + 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30, 90 <sup>a</sup>	À toutes les doses : diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %) ; augmentation, jusqu'à 4 fois, de l'azote uréique du sang ; réduction du sodium sérique (jusqu'à 3 mEq/L en moyenne) et augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne). À 2, 5, 10 et 30 mg : diminution du poids du cœur. À 5, 10 et 30 mg : augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg : hyperbasophilie des tubes rénaux. À 10, 30 et 90 mg : néphrite interstitielle en foyer.
Rat	3 mois +	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300,	À toutes les doses : diminution de 5 % à 11 % du gain

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Effets
	interruption de 1 mois et récupération de 1 mois			3000	pondéral et augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à environ 3 fois) et des taux de potassium sérique (jusqu'à 0,4 mEq/L en moyenne). À 30, 300 et 3000 mg : L'augmentation de l'incidence de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3000 mg/kg/j.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (dans du soluté physiologi que)	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis de prévenir la réduction du gain pondéral et l'élévation de l'azote uréique du sang observées à 30 et à 60 mg. Aux doses de 30 et 60 mg, l'administration de soluté physiologique complémentaire a freiné la diminution du poids du cœur chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter les modifications rénales relevées dans cette étude aux doses de 30 et 60 mg, et résultant d'un régime hyposodé (dégénérescence des tubes rénaux et basophilie au niveau des tubes rénaux). De légères érosions gastriques et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des 30 rats aux doses de 30 et 60 mg. Ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu les mêmes doses, mais avec du soluté physiologique en plus ; toutefois, en raison de la faible fréquence de cette modification — qui a aussi été observée à l'occasion chez des animaux non traités — le lien entre cette amélioration et l'administration de soluté physiologique est incertain.

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Effets
Rat	5 jours 6 jours de rétablissement	8 M	Orale	5, 300	On a noté une augmentation de la consommation de soluté physiologique à 2 % pendant le traitement chez les animaux ayant reçu la dose de 5 mg, et du 2 <sup>e</sup> au 4 <sup>e</sup> jour après le traitement chez ceux qui avaient reçu la dose de 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg : légère minéralisation du pilier du cœur chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec 1 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg : diminution de la concentration d'hémoglobine, chute de l'hématocrite et du nombre de globules rouges chez 2 chiens. Augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine chez 2 chiens sur 10. L'un de ces chiens a subi une dégénérescence marquée des tubes rénaux et présentait des ulcères sur la langue, les gencives et la muqueuse gastrique au niveau du pylore, attribuables à une urémie. À 30 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à 2 fois en moyenne) et réduction du sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et du chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À 10 et 30 mg : diminution (de 13 % à 15 %) du poids moyen du cœur.
Chien	1 an avec 6 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (d'au moins 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à 2 mEq/L en moyenne) et une augmentation du potassium

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Effets
					sérique (jusqu'à 0,5 mÉq/L en moyenne) se sont produites à toutes les doses.
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60/90 avec ou sans soluté physiologi que	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter l'augmentation de l'azote uréique du sang chez des chiens ayant reçu une dose de 60 mg pendant 8 jours, suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	i.v.	60, 90	Une baisse de la tension artérielle et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez des chiens à qui l'on avait administré des doses de 60 ou 90 mg/kg/j. L'administration de soluté physiologique complémentaire (25 mL/kg une heure avant la prise du médicament et 4 heures après) a permis d'éviter ces modifications. On a noté une augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,6 mÉq/L en moyenne) et une diminution du chlorure sérique (jusqu'à 0,4 mÉq/L en moyenne) tant chez les chiens ayant reçu le soluté physiologique que chez les animaux qui n'en avaient pas reçu.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus : hausse de l'azote uréique du sang, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubes rénaux et décès des animaux.

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

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Effets
					la créatinine et du potassium a été observée chez un lapin qui n'avait bu que très peu de soluté physiologique. Hausse de ces paramètres observée chez des animaux n'ayant pas reçu d'apport de sel après 1, 6 et 13 doses.

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

**Tableau 8 – Études de cancérogénicité**

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'ad minis tratio n	Dose mg/kg/j	Résultats
Souris CrI:CD-1(ICR) BR	92 semaines	50 F et 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/ j	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles ayant reçu la dose de 135 mg. On a également observé une augmentation de l'incidence de néphrites chroniques graves chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats CRI:CD (SD) BR	105 semaines	50 F et 50 M	Orale	10, 30, 90 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a observé une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités par le médicament. Les formations sacculaires au niveau des vaisseaux rétinien à la



100<sup>e</sup> semaine de traitement étaient plus fréquentes chez les rats à qui l'on avait administré 30 ou 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubes rénaux à la fin de l'étude chez les mâles traités par le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une hausse de l'incidence de néphrites chroniques chez les femelles ayant reçu le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, la dose sans effet s'est révélée être celle de 10 mg).

**Tableau 9 – Études de génotoxicité**

Étude	Test	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u> Mutagenèse microbienne avec ou sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	≤ 2000 mcg/boîte de Pétri	Pouvoir mutagène : négatif
	<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2, uvrA	≤ 10 mg/boîte de Pétri	
Mutagenèse <i>in vitro</i> de cellules de mammifère V-79,	Cellules pulmonaires du hamster chinois	≤ 10 mM (4,42 mg/mL)	Pouvoir mutagène : négatif

Étude	Test	Dose	Résultats
avec ou sans activation métabolique			
<u>Altération de l'ADN</u>			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocytes de rat	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction de bris d'ADN monobrin : négatif
<u>Aberrations chromosomiques</u>			
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> , avec ou sans activation métabolique	Cellules ovariennes du hamster chinois	≤ 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction d'aberrations chromosomiques : négatif
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de la moelle osseuse de souris mâles	≤ 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

## Toxicologie – reproduction et développement

On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril  $\leq 1000$  mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. On a constaté une augmentation des résorptions fœtales jusqu'à des doses de 100 mg/kg ; cet effet a été évité à des doses de 1000 mg/kg avec l'addition d'une solution saline. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré  $\leq 300$  mg/kg/jour de lisinopril (188 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour du postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour du postpartum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21<sup>e</sup> jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution saline complémentaire.

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

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

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

**Tableau 10 – Études tératologiques**

Espèce	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'adm inistra tion	Durée du traitement	Résultats
--------	---	-----------------	----------------------------------	------------------------	-----------

<b>Espèce</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Dose mg/kg/j</b>	<b>Voie d'adm inistra tion</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Résultats</b>
Souris	25	100, 300, 1000, 1000 avec soluté physiologiqu e	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique (aucune hausse de l'azote uréique du sang).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 <sup>e</sup> semaine du postpartum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans soluté physiologique, et à la 6 <sup>e</sup> semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu du soluté physiologique. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 <sup>e</sup> semaine chez les mâles et chez les femelles à la dose de 300 mg, avec ou sans soluté physiologique.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 avec soluté physiologiqu e pour tous les groupes	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a noté une fréquence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges de l'avant-pied, os iliaque, astragale et(ou) calcanéum) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. Une incidence élevée de résorptions fœtales a été observée

Espèce	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'adm inistra tion	Durée du traitement	Résultats
					chez une lapine ayant reçu la dose de 1 mg.
Lapin (Nouvelle- Zélande)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de la gestation	Aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon n'a été observé à des doses toxiques pour la mère. L'administration de doses de 0,125 mg et de 0,5 mg a entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de la consommation d'aliments, ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, l'administration de doses de 0,5 mg a produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubes contournés distaux et une dégénérescence des tubes rénaux.

**Tableau 11 – Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation, l’allaitement et le développement postnatal**

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

## **17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE**

1. ZESTRIL® (comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 268405, Monographie de produit, Searchlight Pharma Inc. (23 novembre 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE**

**Pr LISINOPRIL (TYPE Z)**

**Comprimés de lisinopril**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **LISINOPRIL (TYPE Z)**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **LISINOPRIL (TYPE Z)**.

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

- LISINOPRIL (TYPE Z) 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 votre traitement par LISINOPRIL (TYPE Z), cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

### **À quoi LISINOPRIL (TYPE Z) sert-il ?**

LISINOPRIL (TYPE Z) est utilisé chez l'adulte :

- pour traiter une tension artérielle élevée (hypertension) ;
- pour traiter l'insuffisance cardiaque avec d'autres médicaments, lorsque le cœur ne pompe pas le sang dans votre organisme 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.

LISINOPRIL (TYPE Z) est utilisé chez les enfants (âgés de 6 à 16 ans) pour traiter une tension artérielle élevée.

### **Comment LISINOPRIL (TYPE Z) agit-il ?**

LISINOPRIL (TYPE Z) appartient à un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine* (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « **PRIL** ».



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

### **Quels sont les ingrédients de LISINOPRIL (TYPE Z) ?**

Ingrédient médicamenteux : Lisinopril dihydraté

Ingrédients non médicinaux : Amidon, AD&C bleu n° 1 sur substrat, AD&C rouge n° 3, AD&C jaune n° 6, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, phosphate de calcium dibasique, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### **LISINOPRIL (TYPE Z) est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés de 5 mg, 10 mg et 20 mg

### **Vous ne devez pas prendre LISINOPRIL (TYPE Z) si :**

- vous êtes allergique au lisinopril ou à tout ingrédient non médicamenteux 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 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 LISINOPRIL (TYPE Z) ;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre LISINOPRIL (TYPE Z) pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort ;
- vous allaitez. LISINOPRIL (TYPE Z) 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 élevé 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 élevé de potassium ;
- insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle ;

On reconnaît 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.

**Avant de prendre LISINOPRIL (TYPE Z), consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :**

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

### **Autres mises en garde pertinentes**

**Surveillance :** Pendant votre traitement par LISINOPRIL (TYPE Z), 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 LISINOPRIL (TYPE Z). 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 LISINOPRIL (TYPE Z).

**Conduite et utilisation de machines :** Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à LISINOPRIL (TYPE Z). 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

#### Interactions médicamenteuses graves

- Sacubitril/valsartan
- Médicaments contenant de l'aliskirène, des ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA si vous présentez également :
  - un diabète accompagné de lésions à des organes cibles ;
  - une maladie rénale ;
  - un taux élevé de potassium ;
  - une insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle.

#### Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LISINOPRIL (TYPE Z) :

- Les médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sérum, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner).
- L'allopurinol, un agent utilisé pour traiter la goutte.
- Les médicaments pour traiter le diabète, tels que :
  - l'insuline ;
  - les médicaments appelés *inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV)*, notamment l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine ;
  - d'autres médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).

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

- Les médicaments utilisés pour traiter le cancer, comme le temsirolimus et l'évérolimus.
- L'or, utilisé 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.
- Les médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques (« médicaments qui aident à uriner »), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
  - Les médicaments appelés *inhibiteurs de la cible mammifère de la rapamycine* (mTOR), comme le sirolimus, qui est utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe.
  - Les médicaments appelés *activateurs tissulaires du plasminogène* (tPA), utilisés pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.
  - Les médicaments appelés *inhibiteurs de l'endopeptidase neutre* (NEP).

### Utilisation de LISINOPRIL (TYPE Z)

- Prenez LISINOPRIL (TYPE Z) exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé avec un verre d'eau. LISINOPRIL (TYPE Z) peut être pris avec ou sans aliments.
- Ne cessez PAS de prendre LISINOPRIL (TYPE Z), sauf sur indication contraire de votre professionnel de la santé, même si vous vous sentez bien.

### Dose habituelle

Votre professionnel de la santé a choisi la meilleure dose pour vous. Prenez votre dose une fois par jour, exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

### Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de LISINOPRIL (TYPE Z), communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée

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

### Effets secondaires possibles de LISINOPRIL (TYPE Z)

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de LISINOPRIL (TYPE Z). Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements (ou sensation de tête légère), somnolence, fatigue, maux de tête,

- faiblesse (perte de force)
- Toux, écoulement nasal
- Démangeaisons, psoriasis, douleur aux sinus, éruptions cutanées, respiration sifflante
- Douleur abdominale, diarrhée, nausées, douleur à l'estomac et troubles digestifs, vomissements
- Confusion, somnolence ou insomnie, 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, l'évanouissement peut être plus fréquent chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

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

LISINOPRIL (TYPE Z) peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront ces tests et en 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 des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypotension (baisse de la tension artérielle) :</b> Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir quand une personne passe 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		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
<b>Troubles rénaux :</b> Changement dans la fréquence des envies 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 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 (« bleus »), 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'éruption cutané, de rougeur, de cloques et de desquamation touchant la peau et/ou les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les parties génitales, s'accompagnant de fièvre, de frissons, de maux			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs aux articulations			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Signalement des effets indésirables

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

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

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

#### Conservation

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C. Gardez les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

N'utilisez pas LISINOPRIL (TYPE Z) après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage.

Retournez tous les comprimés LISINOPRIL (TYPE Z) non utilisés à votre professionnel de la santé.

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

**Pour de plus amples renseignements au sujet de LISINOPRIL (TYPE Z) :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<https://www.sanis.com/produits>), en composant le 1-866-236-4076, ou en écrivant à [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Sanis Health Inc.

Dernière révision : 1 novembre 2024