

# Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	1
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	2
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	42

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr AURO-LISINOPRIL**

Comprimés de lisinopril, BP

5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**Auro Pharma Inc.**  
3700 Av. Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, ON  
L4L 8K8  
CANADA

Date de révision :  
Le 23 août 2017

Numéro de la demande : 208326

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr AURO-LISINOPRIL

Comprimés de lisinopril, BP

5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

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

#### Pharmacodynamique

##### Hypertension

*Adultes* : L'administration de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le

traitement par le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a observé un effet antihypertensif 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses  $\geq 20$  mg qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

*Enfants et adolescents (6 à 16 ans) :* Dans une étude clinique réalisée auprès de 115 enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les sujets dont le poids était inférieur à 50 kg ont reçu une dose quotidienne de lisinopril de 0,625, de 2,5 ou de 20 mg et ceux dont le poids était d'au moins 50 kg ont reçu une dose quotidienne de lisinopril de 1,25, de 5 ou de 40 mg. Après deux semaines, l'administration monoquotidienne de lisinopril a entraîné une réduction de la tension artérielle lors de l'effet minimal qui était proportionnelle à la dose. On a démontré un effet antihypertensif constant à des doses supérieures à 1,25 mg (0,02 mg/kg). Cet effet s'est confirmé au cours d'une période de sevrage. En effet, on a observé une tension artérielle diastolique supérieure d'environ 9 mmHg chez les sujets répartis au hasard dans le groupe placebo, comparativement à ceux répartis au hasard ayant poursuivi leur traitement au moyen de doses modérées et élevées de lisinopril. L'effet antihypertensif proportionnel à la dose du lisinopril était constant pour bon nombre de sous-groupes démographiques : âge, classification de Tanner, sexe et race. Le lisinopril a été généralement bien toléré pendant l'étude.

*Adultes :* L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution des résistances vasculaires périphériques avec peu ou pas de modification du débit et de la fréquence cardiaques. Dans une étude portant sur 9 patients hypertendus, l'administration de lisinopril a fait augmenter très légèrement le flux sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne concordent pas quant à l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais elles laissent supposer que si des modifications se produisent, celles-ci ne sont pas importantes.

Lorsque le lisinopril est administré avec des diurétiques de type thiazidique, l'effet antihypertensif qui en résulte équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque médicament.

#### Insuffisance cardiaque congestive

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

Au cours de l'étude ATLAS (*Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival Study*),

l'administration de doses plus élevées de lisinopril ( $\leq 35$  mg une fois par jour) a réduit le risque de mortalité et d'hospitalisation (paramètre combiné) chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) chronique. L'étude ATLAS était un essai clinique multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, d'envergure internationale qui a évalué les effets de doses faibles, soit de 2,5 à 5,0 mg de lisinopril, comparativement à ceux de doses élevées, soit de 32,5 à 35,0 mg 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  $\leq 30$  %. 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. En ce qui a trait au paramètre secondaire principal (mortalité toutes causes et hospitalisation toutes causes), l'administration de lisinopril à doses élevées a été associée à une réduction de 11,6 % ( $p = 0,002$ ) du risque comparativement à l'administration de faibles doses (2,5 et 5 mg). L'administration de lisinopril à doses élevées a également été associée à une réduction de 8,4 % du risque de mortalité toutes causes et d'hospitalisation en raison d'un trouble cardiovasculaire ( $p = 0,036$ ). Le nombre total d'hospitalisations imputables à l'insuffisance cardiaque par patient a été réduit de 23,2 % ( $p = 0,002$ ).

### **Pharmacocinétique**

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

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

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

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

*Adultes* : Dans une étude menée chez des volontaires âgés ( $\geq 65$  ans) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) plasmatique plus élevées que celles observées chez des volontaires jeunes en bonne santé qui avaient reçu 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.

L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque le taux de filtration glomérulaire (TFG) est  $< 30$  mL/min (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

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

Les études sur les rats indiquent que le lisinopril traverse mal la barrière hématoencéphalique.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Hypertension**

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

### **Insuffisance cardiaque**

AURO-LISINOPRIL est indiqué pour le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique en tant que traitement d'appoint avec des diurétiques et lorsque approprié,

un dérivé digitalique. Le traitement par le lisinopril ne devrait être entrepris que sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital.

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

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

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

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

AURO-LISINOPRIL ne doit pas être administré dans les cas suivants : tension artérielle systolique < 100 mmHg, insuffisance rénale manifeste sur le plan clinique, antécédents de sténose bilatérale des artères rénales (voir PRÉCAUTIONS, Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, Insuffisance rénale).

### **CONTRE-INDICATIONS**

AURO-LISINOPRIL (comprimés de lisinopril) est contre-indiqué chez :

- Les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES de la monographie.
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke).
- Les patientes qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Grossesse** et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes qui allaitent (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Allaitement**).  
nursing

- Les patients qui prennent du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'œdème de Quincke.
- Les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
  - un diabète (de type 1 ou de type 2);
  - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou
  - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir MISES EN GARDE, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA), précautions, Insuffisance rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).
- Les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui présentent :
  - un diabète accompagné de lésions à des organes cibles;
  - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou
  - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**).
- Les patients de moins de 6 ans.
- Les patients âgés entre 6 et 16 ans atteints d'insuffisance rénale grave (TFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

## MISES EN GARDE

### Mise en garde et précautions importantes

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

### Œdème angioneurotique

On a rapporté des cas d'œdème angioneurotique chez les patients traités au moyen de lisinopril. L'œdème angioneurotique, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un état de choc. Dès qu'un œdème angioneurotique apparaît, on doit interrompre l'administration de lisinopril et surveiller le patient jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Lorsque l'œdème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, il peut être nécessaire de



prolonger la période d'observation, car les traitements au moyen d'antihistaminiques et de corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. En cas d'obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée (0,5 mL en solution de 1:1 000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète des symptômes.

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

Les patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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

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

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

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 rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements, ou peut-être encore chez les patients qui souffrent d'hypertension rénovasculaire avec hypersécrétion de rénine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients qui souffrent d'une ICC grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. À cause d'un risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril ou de diurétique, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

## Neutropénie/agranulocytose

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

## Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué durant la grossesse parce que ces agents, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement par le lisinopril devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

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

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

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

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

## Résultats chez l'animal

On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril  $\leq 1\ 000$  mg/kg/jour (625 x 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  $\leq 100$  mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1 000 mg/kg avec l'addition d'une solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré  $\leq 300$  mg/kg/jour de lisinopril (188 x la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15<sup>e</sup>

jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les rats entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21<sup>e</sup> jour. L'augmentation de la mortalité chez les rats et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution salée complémentaire.

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

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

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

### **Allaitement**

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

### **Race**

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

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

## **PRÉCAUTIONS**

### **Insuffisance rénale**

L'inhibition du SRAA peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une ICC grave, le traitement avec des

médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

L'utilisation d'IECA, y compris le lisinopril, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

Dans l'infarctus aigu du myocarde, on ne devrait pas amorcer un traitement avec le lisinopril chez les patients atteints d'insuffisance rénale manifeste, déterminée par une concentration de la créatinine sérique  $\geq 177 \mu\text{mol/L}$  ou une protéinurie  $\geq 500 \text{ mg/24 heures}$ . Si une insuffisance rénale survient durant le traitement par le lisinopril (créatinine sérique  $\geq 265 \mu\text{mol/L}$  ou deux fois la valeur initiale), le médecin devrait envisager de cesser le traitement.

Le traitement par le lisinopril devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

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

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

Il s'agit de patients qui ont une tension artérielle systolique  $\leq 100 \text{ mmHg}$ , ou qui sont en état de choc cardiogénique.

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

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

### **Patients diabétiques**

Chez les patients diabétiques recevant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, l'équilibre glycémique doit être étroitement surveillé durant le premier mois de traitement par le lisinopril. (Voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

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

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de

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

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

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

### **Réactions nitritoïdes – Or**

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

### **Hyperkaliémie**

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

Comme on a pu le constater dans l'étude ATLAS (voir ACTION ET 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'insuffisance cardiaque congestive 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, cotrimoxazole) et/ou de substituts de sel contenant du potassium (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

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

Certaines données théoriques font craindre que les patients souffrant de sténose aortique ou

de myocardiopathie hypertrophique pourraient présenter un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par des vasodilatateurs.

Le lisinopril doit être administré avec prudence chez ces patients.

### **Chirurgie/anesthésie**

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou lors d'une anesthésie avec des agents qui entraînent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II, à la suite de la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une augmentation du volume.

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

Des cas d'hépatite, hépatocellulaire ou cholestatique, d'ictère et de hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement avec le lisinopril chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients recevant du lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique). Si un patient recevant du lisinopril éprouve des symptômes inexplicables, surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par le lisinopril.

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

### **Toux**

On a signalé la présence d'une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'arrêt de l'administration de lisinopril ou la diminution de la dose. On devrait tenir compte de cette manifestation dans le diagnostic différentiel de la toux.

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

Les effets antihypertensifs du lisinopril ont été établis chez des enfants hypertendus âgés de 6 à 16 ans. Il n'y a pas de données sur les effets du lisinopril chez les patients hypertendus < 6 ans ou ceux dont le TFG est < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

## **Risques professionnels**

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### Hypotension – Patients qui prennent des diurétiques

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

### Hypotension - Patients traités par des antihypertenseurs

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

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

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

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

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, les suppléments potassiques ou d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole) ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente des taux de potassium sérique, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. On devrait aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sel contenant du potassium.



### Agents entraînant la libération de rénine

L'effet antihypertensif du lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).

### Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique

Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec circonspection. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui du lisinopril.

### Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Chez certains insuffisants rénaux, l'administration concomitante de lisinopril et d'AINS peut aggraver l'insuffisance rénale.

L'indométhacine administrée conjointement avec le lisinopril peut affaiblir l'effet antihypertensif de ce dernier.

### Sels de lithium

Comme avec tout autre médicament éliminant le sodium, l'élimination du lithium peut aussi diminuer. C'est pourquoi les taux sériques de lithium devraient faire l'objet d'une surveillance étroite si l'on doit administrer des sels de lithium.

### Or

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

### Antidiabétiques

Des études épidémiologiques laissent croire que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) provoque une hausse de l'effet hypoglycémiant entraînant un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus probable durant les premières semaines du traitement concomitant et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

### Médicaments pouvant accroître le risque d'œdème de Quincke

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques contrôlées portant sur 3 269 patients (dont 2 633 étaient atteints d'hypertension et 636, d'ICC), les effets indésirables les plus fréquents ont été des étourdissements (4,4 %), des céphalées (5,6 %), de l'asthénie ou de la fatigue (2,7 %), de la diarrhée (1,8 %) et de la toux (3,0 %); toutes ces réactions se sont manifestées avec une plus grande fréquence que dans le groupe placebo. L'interruption du traitement s'est avérée nécessaire chez 5,9 % des patients.

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

### Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés

#### Incidence des réactions indésirables chez les patients traités par le lisinopril au cours d'études cliniques contrôlées

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

		<b>Hypertension n = 2633 (%)</b>	<b>Insuffisance cardiaque congestive n = 636 (%)</b>
	Prurit	0,5	1,4
Musculo- squelettiques	Crampes musculaires	0,5	2,2
	Lombalgies	0,5	1,7
	Douleur aux jambes	0,1	1,3
	Douleur aux épaules	0,2	0,8
Autres	Asthénie/fatigue	2,7	7,1
	Vue brouillée	0,3	1,1
	Fièvre	0,3	1,1
	Bouffées de chaleur	0,3	0,3
	Goutte	0,2	1,7
	Baisse de la libido	0,2	0,2
	Malaise	0,3	1,1

### **Œdème de Quincke**

On a rapporté des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités avec le lisinopril (0,1 %). Dans de très rares cas, on a rapporté un œdème intestinal (voir MISES EN GARDE – Œdème de Quincke).

### **Hypotension**

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

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

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

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

Dans le cadre d'une étude ouverte et contrôlée regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus du myocarde aigu (étude GISSI-3; voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu) et au cours duquel

on a comparé le lisinopril seul à la nitroglycérine transdermique, à l'association lisinopril et nitroglycérine transdermique, et à un témoin (aucun traitement), les manifestations indésirables le plus fréquemment signalées à l'hôpital ont été les suivantes.

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

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

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

### **Épreuves de laboratoire**

#### Électrolytes sériques

Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie)

#### Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une légère hausse des taux d'azote uréique sanguin (AUS) et de créatinine sérique, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 % et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités par le lisinopril seul. Les augmentations étaient plus fréquentes avec l'administration concomitante d'un diurétique et dans les cas de sténose artérielle rénale (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale). On a noté un accroissement réversible des taux d'AUS (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %) chez environ 12,0 % des patients atteints d'ICC prenant de 2,5 à 20 mg de lisinopril et soumis à un traitement diurétique concomitant. Souvent, ces problèmes se sont réglés dès la diminution de la dose du diurétique.

Comme on a pu le constater au cours de l'étude ATLAS (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), l'administration de doses élevées ( $\leq 35$  mg), comparativement à l'administration de doses faibles ( $\leq 5$  mg), risque de prédisposer les

patients à une augmentation du taux sérique de créatinine (9,9 % vs 7,0 %). Cette manifestation a pu être traitée et a rarement commandé l'arrêt du traitement. Le taux d'arrêt du traitement imputable à une augmentation du taux sérique de créatinine se chiffrait, respectivement, à 0,3 % et à 0,4 %, dans le cas des doses élevées comparativement aux doses faibles.

### Hématologie

On a fréquemment observé une réduction de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réduction moyenne d'environ 0,9 g % et 0,6 vol %, respectivement) chez des patients traités par le lisinopril, mais rarement d'importance clinique en l'absence d'autres causes d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

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

### Hépatiques

Des hausses des enzymes hépatiques et/ou des taux de bilirubine sérique sont survenues (voir PRÉCAUTIONS — Patients atteints d'insuffisance hépatique).

### Arrêts du traitement

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

## **Expérience postcommercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par le 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 hématologiques et du système lymphatique

Très rares : Agranulocytose, anémie, aplasie médullaire, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE – Neutropénie/Agranulocytose), leucopénie, thrombocytopenie

### Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

### Troubles endocriniens

Rares : Sécrétions inappropriée d'hormone antidiurétique

### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie)

Rares : Hyponatrémie

Très rares : Hypoglycémie (voir PRÉCAUTIONS – Patients diabétiques)

### Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées

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

Rares : Confusion mentale, troubles olfactifs

### Troubles cardiaques et vasculaires

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

Peu fréquents : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (tous deux peut-être secondaires à une hypotension excessive chez les patients à haut risque [voir PRÉCAUTIONS – Hypotension faisant suite à un infarctus du myocarde aigu]), palpitations, tachycardie

### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux

Peu fréquents : Rhinite

Très rares : Bronchospasme, sinusite

### Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, vomissements

Peu fréquents : Douleur abdominale indigestion et nausée

Rares : Sécheresse buccale

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

### Troubles hépatobiliaires

Très rares : Hépatite - hépatocellulaire ou cholestatique -, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients prenant du lisinopril et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et doivent faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique).

### Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Peu fréquents : Éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la

langue, de la glotte et/ou du larynx (voir MISES EN GARDE – Œdème de Quincke)

Rares : Urticairre, alopecie, psoriasis  
Très rares : Pseudolymphome cutané, diaphorèse, érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

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

#### Troubles rénaux et urinaires

Fréquents : Dysfonctionnement rénal  
Rares : Insuffisance rénale aiguë, urémie  
Très rares : Oligurie/anurie (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale)

#### Trouble de la reproduction et des seins

Peu fréquents : Impuissance

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

Peu fréquents : Asthénie, fatigue

#### Résultats des analyses

Peu fréquents : Hausse de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale), hausse des enzymes hépatiques (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)  
Rares : Baisse de l'hémoglobine, baisse de l'hématocrite, hausse de la bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

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

(voir PRÉCAUTIONS – Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

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

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

### **Hypertension essentielle**

La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'atténuer vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. On peut évaluer cet effet en mesurant la tension artérielle juste avant la l'administration de la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. Sinon, on doit 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. Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. On a démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide semblait offrir un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se peut que l'on puisse diminuer la dose du lisinopril.

### Patients prenant un diurétique

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale de lisinopril chez les patients hypertendus prenant déjà un diurétique. On doit interrompre le diurétique, si possible, 2-3 jours avant d'amorcer le traitement par le lisinopril pour réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE). On doit ajuster la posologie de lisinopril en fonction de la réponse de la tension artérielle. Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, on peut reprendre l'administration du diurétique telle que décrite ci-dessus.

Si on ne peut arrêter le diurétique, on devrait 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 MISES EN GARDE – Hypotension et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

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 volumique et/ou sodique quelle qu'en soit la raison, et ceux qui souffrent d'hypertension rénovasculaire



## Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie devrait être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, tel que décrit au tableau suivant :

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

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

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

## Posologie chez les personnes âgées

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

## **Hypertension rénovasculaire**

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

## **Insuffisance cardiaque congestive**

Le lisinopril doit être administré en association avec un diurétique et lorsque approprié, un dérivé digitalique. Le traitement doit être amorcé sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. La tension artérielle et la fonction rénale doivent être vérifiées avant et durant le traitement par le lisinopril, car on a signalé des cas d'hypotension grave, et plus rarement, d'insuffisance rénale subséquente (voir MISES EN GARDE – Hypotension et PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

En début de traitement, il faut tenir compte d'un traitement diurétique récent et de la

possibilité d'une déplétion sodique ou volumique grave. Si possible, on doit diminuer la dose du diurétique avant d'amorcer le traitement.

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. On doit augmenter graduellement la dose de lisinopril:

- par paliers  $\leq 10$  mg;
- à intervalles  $\geq 2$  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 faisant suite à un infarctus du myocarde aigu**

Le traitement par le lisinopril peut être institué dès les premières 24 heures après l'apparition des symptômes chez les patients stables sur le plan hémodynamique. Les patients doivent en outre recevoir les traitements standards préconisés, tels que thrombolytiques, AAS et bêtabloquants (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Traitement faisant suite à un infarctus du myocarde aigu).

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

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

La fonction rénale doit être évaluée avant et durant le traitement par le lisinopril (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

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

Le lisinopril est compatible avec la nitroglycérine transdermique ou intraveineuse.

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

Chez les patients qui peuvent avaler des comprimés, la dose doit être personnalisée selon le profil du patient et la réponse de la tension artérielle. La dose initiale recommandée est de 2,5 mg chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 5 mg chez les patients pesant

50 kg ou plus. Le lisinopril est administré une fois par jour. La posologie doit être ajustée selon les besoins du patient jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à moins de 50 kg et de 40 mg chez les patients pesant 50 kg ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

Le lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants âgés de < 6 ans ou ceux qui présentent un TFG de < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique, Pharmacocinétique).

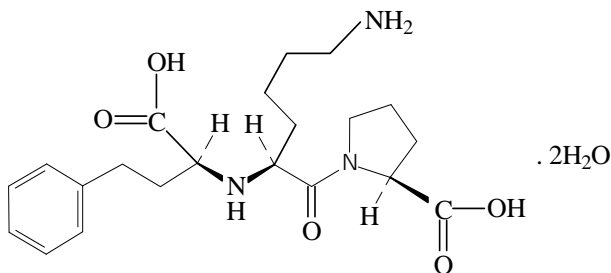
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lisinopril dihydraté

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>•2H<sub>2</sub>O

Poids moléculaire : 441,52 g/mol

Description : Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline blanche. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et presque insoluble dans l'éthanol, l'acétone, l'acétonitrile et dans le chloroforme

### Composition

AURO-LISINOPRIL est présenté sous forme de comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg pour administration orale. En plus du principe actif, le lisinopril, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : hydrogénophosphate de calcium anhydre (Calipharm A), amidon de maïs (amidon de maïs extra-blanc), oxyde de fer rouge (Red Sicovit 30), mannitol (mannitol 35), amidon prégélatinisé (amidon 1500), stéarate de magnésium.

### Stabilité et entreposage

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

### FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Les comprimés AURO-LISINOPRIL à 5 mg sont roses, rondes, biconvexes, non pelliculés et portent l'inscription « AR » gravée sur un côté et « LIS » et « 5 » gravées de part et d'autre d'une rainure sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 (3x10) comprimés et en flacons en PEHD de 100 ou de 500 comprimés.

Les comprimés AURO-LISINOPRIL à 10 mg sont roses, ronds, biconvexes, non pelliculés et portent l'inscription « AR » gravée sur un côté et « LIS10 » sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 (3x10) comprimés et en flacons en PEHD de 100 ou de 500 comprimés.

Les comprimés AURO-LISINOPRIL à 20 mg sont roses, ronds, biconvexes, non pelliculés et portent l'inscription « AR » gravée sur un côté et « LIS20 » sur l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 (3x10) comprimés et en flacons en PEHD de 100 ou de 500 comprimés.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études comparatives de bioéquivalence

Une étude ouverte, croisée, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée auprès de 34 sujets adultes de sexe masculin, bien portants et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de lisinopril BP à 5 mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, à celle des comprimés ZESTRIL® à 5 mg (Référence) d'AstraZeneca Canada Inc.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Lisinopril (1 x 5 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques % <sup>#</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
ASC <sub>(0-t)</sub> (ng·h/mL)	326,66 352,65 (38,1)	302,47 329,71 (40,6)	108,00	97,43-119,71
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	374,27 395,67 (33,5)	349,18 373,62 (36,3)	107,18	97,93-117,31
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18,71 20,91(45,8)	17,28 19,74 (48,7)	108,32	96,03-122,17
T <sub>max</sub> § (h)	7,50 (5,00-7,50)	8,25 (4,00-8,25)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	16,80 (55,3)	17,80 (35,9)		

\* Comprimés AURO-LISINOPRIL à 5 mg, fabriqués par Aurobindo Pharma Ltd, Inde.

† Comprimés ZESTRIL® à 5 mg d'AstraZeneca, Canada Inc., achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (fourchette) seulement au lieu de moyenne arithmétique (CV %)

§ Exprimé sous forme de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

<sup>#</sup>Selon les estimés calculés par la méthode des moindres carrés

## Études comparatives de bioéquivalence

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 34 sujets adultes de sexe masculin, bien portants et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés de lisinopril BP à 20 mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Limited, Inde, à celle des comprimés ZESTRIL à 20 mg (Référence) d'AstraZeneca Canada Inc.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Lisinopril (1 x 20 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques % <sup>#</sup>	Intervalle de confiance à 90 % <sup>#</sup>
<b>ASC<sub>(0-t)</sub></b> <b>(ng·h/mL)</b>	1260,10 1328,71 (35,7)	1362,90 1453,54 (34,0)	92,46	86,07-99,32
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng·h/mL)</b>	1310,34 1378,70 (34,5)	1399,61 1485,93 (33,6)	93,62	87,30-100,40
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	78,90 83,09 (33,1)	82,95 88,91 (35,5)	95,12	88,31-102,46
<b>T<sub>max</sub> §</b> <b>(h)</b>	6,50 (5,00-10,00)	6,50 (4,00-12,00)		
<b>T<sub>1/2</sub> § (h)</b>	16,60 (58,7)	16,07 (42,0)		

\* Comprimés AURO-LISINOPRIL à 20 mg, fabriqués par Aurobindo Pharma Ltd, Inde.

† Comprimés ZESTRIL® à 20 mg d'AstraZeneca, Canada Inc., achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (fourchette) seulement au lieu de moyenne arithmétique (CV en %)

\$ Exprimé sous forme de la moyenne arithmétique (CV%) seulement

#Selon les estimés calculés par la méthode des moindres carrés

## PHARMACOLOGIE

### Mode d'action

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

\* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au <sup>14</sup>C.

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

## Effets sur la tension artérielle

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



## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë du lisinopril

#### Valeurs de DL<sub>50</sub>

Voie	Espèce	Sexe	DL <sub>50</sub>
Orale	Souris	Mâle	> 20
	Souris	Femelle	> 20
	Rat	Mâle	> 20
	Rat	Femelle	> 20
	Chien	Mâle	> 6
	Chien	Femelle	> 6
Intraveineuse	Souris	Mâle	> 10
	Souris	Femelle	> 10
Intrapéritonéale	Rat	Mâle	> 10
	Rat	Femelle	> 10

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

## Toxicité chronique/subaiguë

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

<sup>a</sup> On a interrompu l'administration du médicament à la 11<sup>e</sup> semaine et les rats ont été sacrifiés à la 27<sup>e</sup> semaine.

**Toxicité chronique/subaiguë (suite)**

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

**Toxicité chronique/subaiguë (suite)**

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

## Études de tératologie

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

## Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation, l'allaitement et le développement post-natal

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

## Génotoxicité

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

**Effets cancérigènes**

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



## RÉFÉRENCES

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL.  
Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man.  
*J Hypertens* 1985;3:47-53.
2. Biollaz J, Burnier M, Turini GA, Brunner DB, Porchet M, Gomez HJ, Jones KH, Feber F, Abrams WB, Gavras H, Brunner HR.  
Three new long-acting converting-enzyme inhibitors: relationship between plasma converting-enzyme activity and response to angiotensin I.  
*Clin Pharmacol Ther* 1981;29:665-670.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ.  
Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system.  
*Br J Clin Pharmacol* 1982;14:363-368.
4. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Feber F, Gavras H, Brunner HR, Schelling JL.  
Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects.  
*Br J Clin Pharmacol* 1981;11:461-467.
5. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR.  
Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985;37:342-351.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, Lewis GRJ, Maranhao MFL, Myburgh DP, Schuster P, Sialer S, Simon H, Stephens JD, Watson RDS.  
Placebo-controlled study of lisinopril in congestive heart failure: A multicenter study.  
*J Card Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
7. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K.  
Lisinopril: dose-peak effect relationship in essential hypertension.  
*Br J Clin. Pharmac* 1988;25:533-538.
8. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH.  
Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521.  
*Progress in Pharmacol* 1984;5:93-105.
9. Donohue JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD.  
Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment.  
*Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.
10. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirilin P, Powers E, Rich S, Hackshaw B, Chiaramida A, Rouleau JL, Fisher MB, Pigeon J, Rush JE.

Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: A randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure.  
J Am Coll Cardiol 1989;13(6):1240-1246.

11. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza ell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994;343:1115-1122.
12. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P. Lisinopril in elderly patients with hypertension. J Card Pharmacol 1987;9 (Suppl 3) S69-S71.
13. Massie BM, Cleland GFJ, Armstrong PW, Packer M, Poole-Wilson PA, Ryden L, for the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial investigators. Regional differences in the characteristics and treatment of patients participating in an international heart failure trial. Journal of Cardiac Failure 1998;4:3-8.
14. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. Br J Clin Pharmacol 1982;14:347-355.
15. Myers mg, Carruthers SG, Leenen FHH, Haynes RB. Recommendations from the Canadian Hypertension Society Consensus Conference on the pharmacologic treatment of hypertension. CMAJ 1989;140:1141-1146.
16. Powers ER, Chiaramida A, DeMaria AN, Giles TD, Hackshaw B, Hart W, Haugland M, Johnston R, Katz R, Kirlin P, McCall M, Mohiuddin S, Rich S, Sullivan JM, Wolfson P and Co-investigators. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. J Card Pharmacol 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
17. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1984;53(1):116-119.
18. Monographie de produit ZESTRIL<sup>®</sup> (comprimés de lisinopril, USP) fabriqué par AstraZeneca Canada Inc. Date de révision : le 26 mai 2017, N<sup>o</sup> de contrôle 202914.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**Pr AURO-LISINOPRIL**

Comprimés de lisinopril, BP

5 mg, 10 mg et 20 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre AURO-LISINOPRIL et à chaque renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'AURO-LISINOPRIL. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, l'infirmier/infirmière ou le pharmacien et demandez-lui si il ou elle détient de nouveaux renseignements au sujet d'AURO-LISINOPRIL.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Raisons d'utiliser ce médicament :**

Votre médecin vous a prescrit AURO-LISINOPRIL pour une des raisons suivantes :

- Votre tension artérielle est trop élevée (hypertension);
- Vous souffrez d'une coronaropathie connue sous le nom d'insuffisance cardiaque, où le cœur ne pompe pas votre sang dans votre organisme aussi bien qu'il le devrait;
- Vous avez fait une crise cardiaque (infarctus du myocarde) qui peut mener à un affaiblissement du cœur. AURO-LISINOPRIL ralentit cet affaiblissement.

**Les effets de ce médicament :**

AURO-LISINOPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA car leur ingrédient médicamenteux se termine par '-PRIL'.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie. Il aide à la contrôler. Par conséquent, il est important de continuer à prendre AURO-LISINOPRIL régulièrement, même si vous vous sentez bien.

AURO-LISINOPRIL agit en détendant vos vaisseaux sanguins, réduisant ainsi votre tension artérielle. Ce faisant, votre cœur peut plus facilement pomper le sang dans toutes les parties de votre organisme.

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

Ne prenez pas AURO-LISINOPRIL :

- si vous êtes allergique au lisinopril ou à l'un des ingrédients de ce produit

- si vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue. Cette réaction se manifeste par des démangeaisons, de l'urticaire, des étourdissements, l'enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, ou la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, votre infirmier/infirmière ou votre pharmacien que cela vous est arrivé.
- si vous avez reçu un diagnostic d'angio-œdème (œdème de Quincke) héréditaire : un risque accru de présenter une réaction allergique qui est transmis de génération en génération. Cette réaction peut être déclenchée par différents facteurs, comme une intervention chirurgicale, une grippe ou une procédure dentaire.
- Si vous prenez ENTRESTO® (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 AURO-LISINOPRIL.
- si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Prendre AURO-LISINOPRIL pendant la grossesse peut être nocif et même mortel pour votre bébé.
- si vous allaitez. AURO-LISINOPRIL passe dans le lait maternel.
- si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
  - diabète
  - maladie des reins
  - taux élevés de potassium
  - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle
- si 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'une des maladies ou l'un des états suivants :
  - diabète accompagné de lésions à des organes cibles
  - maladie des reins
  - taux élevés de potassium
  - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle

On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « -SARTAN ».

- si vous avez moins de 6 ans.
- si vous êtes âgé de 6 à 16 ans et que vous présentez de graves problèmes rénaux.

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### L'ingrédient médicamenteux :

Lisinopril dihydraté.

### Les ingrédients non médicinaux importants :

Hydrogénophosphate de calcium anhydre (Calipharm A), stéarate de magnésium, amidon de maïs, mannitol (mannitol 35), amidon prégélatinisé (amidon 1500) et oxyde de fer rouge (Red Sicovit 30).

### Les formes posologiques :

Les comprimés de lisinopril, BP, sont offerts en concentrations de 5 mg, 10 mg et 20 mg. Les comprimés sont disponibles en flacons PEHD contenant 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions graves – Grossesse

**On ne doit pas utiliser AURO-LISINOPRIL pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant la prise d'AURO-LISINOPRIL, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmier/infirmière, ou votre pharmacien le plus tôt possible.**

Avant de prendre AURO-LISINOPRIL, dites à votre médecin, votre infirmier/infirmière, ou votre pharmacien si vous :

- êtes allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle.
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeille et de guêpes.
- êtes atteint de rétrécissement d'une artère ou d'une valvule.
- avez été victime d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral.
- présentez une insuffisance cardiaque.
- souffrez de diabète ou de maladie du foie ou des reins.
- êtes sous dialyse.
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, diarrhée ou transpiration excessifs.
- vous prenez un substitut de sel qui contient du potassium, des suppléments potassiques ou un diurétique d'épargne potassique (une forme spécifique de « pilule d'eau »).

- suivez un régime hyposodé.
- prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, utilisé pour abaisser l'hypertension. L'association avec AURO-LISINOPRIL n'est pas recommandée.
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On peut reconnaître un ARA, car son ingrédient médicamenteux se termine par « -SARTAN ».
- recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium).
- Prenez des médicaments tels que :
  - le temsirolimus et l'évérolimus (utilisés pour traiter le cancer);
  - le sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe);
  - un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels qu'AURO-LISINOPRIL avec ces types de médicaments pourrait accroître vos risques de présenter une réaction allergique (œdème de Quincke).

Votre médecin pourrait vérifier votre fonction rénale, votre tension artérielle et la quantité d'électrolytes (p. ex. potassium) dans votre sang à intervalles réguliers.

Vous pourriez devenir plus sensible au soleil pendant la prise d'AURO-LISINOPRIL. Vous devriez minimiser votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale pour laquelle vous serez anesthésié, assurez-vous d'informer votre médecin ou dentiste que vous prenez AURO-LISINOPRIL.

**Conduite de véhicule et utilisation de machines :** Avant d'exécuter des tâches pouvant exiger une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à AURO-LISINOPRIL. Les étourdissements, les sensations ébrieuses ou les évanouissements tendent à survenir surtout après la première dose ou lorsque la dose est augmentée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À l'instar de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, infirmier/infirmière ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce :

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AURO-LISINOPRIL :

- Agents qui augmentent le taux de potassium sérique, comme les substituts de sel contenant du potassium, les suppléments de potassium ou les diurétiques d'épargne potassique (une sorte spécifique de « pilule d'eau »).
- Allopurinol, utilisé pour traiter la goutte.
- Médicaments antidiabétiques, y compris
  - l'insuline
  - les médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).

Votre dose de ces types de médicaments pourrait devoir être modifiée si vous les prenez en même temps qu'AURO-LISINOPRIL.

- Temsirolimus et évérolimus (médicaments pour traiter le cancer).
- Sels d'or pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde.
- Lithium, utilisé pour le traitement des troubles bipolaires.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour soulager la douleur et réduire l'enflure. Les exemples incluent l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Antihypertenseurs, y compris les diurétiques (« pilules d'eau »), produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Sirolimus, a drug used to prevent the organ rejection after a transplant.
- Tissue plasminogen activator (tPA) that is used to dissolve blood clots that have formed in blood vessels.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez AURO-LISINOPRIL exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à environ la même heure chaque jour.

Avalez le comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre AURO-LISINOPRIL avant ou après un repas.

Ne cessez pas de prendre vos comprimés si vous vous sentez mieux, sauf sur avis de votre médecin.

### Dose habituelle :

#### **Adultes**

Hypertension : la dose de départ habituelle recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Insuffisance cardiaque : la dose de départ habituelle recommandée est de 2,5 mg une fois par jour. La posologie habituelle à long terme est de 5 à 35 mg, une fois par jour.

Après une crise cardiaque : la dose de départ habituelle recommandée est de 5 mg les deux premiers jours, et de 10 mg par jour en une seule dose par la suite.

#### **Enfants (âgés de 6 ans ou plus)**

Enfants pesant entre 20 et <50 kg : la dose de départ habituelle recommandée est de 2,5 mg. La dose maximale est de 20 mg.

Enfants pesant ≥ 50 kg ou plus : la dose de départ habituelle recommandée est de 5 mg. La dose maximale est de 40 mg.

### Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'AURO-LISINOPRIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose au cours de la journée, prenez seulement la prochaine dose telle que prévue. Ne prenez pas une double dose.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- étourdissements (ou sensation ébrieuse), somnolence, fatigue, maux de tête, endormissement, faiblesse (perte de force)
- toux, écoulement nasal
- démangeaisons, psoriasis, douleur sinusale, éruption cutanée, respiration sifflante
- douleur abdominale, diarrhée, nausée, douleur à l'estomac et indigestion, vomissements
- confusion, se sentir fatigué ou avoir de la difficulté à s'endormir, changements d'humeur (y compris signes de dépression), hallucinations vues et/ou entendus, rêves étranges
- altérations de l'odorat ou du goût, sécheresse de la bouche, engourdissement ou picotements dans les doigts ou les orteils
- battements de cœur rapide
- impuissance

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

- perte des cheveux
- anémie

Les évanouissements sont peu fréquents chez les patients souffrant d'hypertension. Cependant, les évanouissements peuvent devenir plus fréquents chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Les patients atteints de coronaropathie peuvent présenter des chutes excessives de la tension artérielle.

**Si l'un ou l'autre de ces effets vous affecte sévèrement, parlez-en avec votre médecin, votre infirmier/infirmière ou votre pharmacien.**

AURO-LISINOPRIL peut donner lieu à des anomalies des analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas		
<b>Fréquent</b>	<b>Hypotension :</b> Étourdissements, évanouissements, sensations ébrieuses peuvent survenir lorsque qu'on se relève d'une position assise ou allongée.	√		
	<b>Augmentation des taux de potassium dans le sang :</b> battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et malaise généralisé		√	
<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> changements de la fréquence mictionnelle, nausée, vomissements,		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas		
	enflure des extrémités, fatigue			
	<b>Troubles du foie et du pancréas :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit		√	
	<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
<b>Rare</b>	<b>Diminution des plaquettes :</b> ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
	<b>Baisse du nombre des leucocytes :</b> infections, fatigue, fièvre, maux, douleurs, et symptômes pseudogrippaux		√	
<b>Très rare</b>	<b>Graves réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) :</b> toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée avec démangeaisons, rougeurs, formation d'ampoules et desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des			√

**IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
organes génitaux, accompagné de fièvre, frissons, maux de tête, toux, de courbatures ou de douleur articulaire.			

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-LISINOPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.*

**COMMENT LE CONSERVER**

**Gardez AURO-LISINOPRIL hors de la portée et de la vue des enfants.**

Conservez vos comprimés dans leur contenant d'origine, au sec et au frais, à une température ambiante se situant entre 15 °C et 30 °C.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption sur le contenant.

Remettre les comprimés AURO-LISINOPRIL inutilisés à votre pharmacien.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-LISINOPRIL :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé, qui comprend ces renseignements pour les patients sur le médicament, en visitant le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite n° 402  
Woodbridge, Ontario  
L4L 8K8,  
Canada

Date de révision : Le 23 août 2017