

PRINIVIL®

(comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst)

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
Le 18 octobre 2007

N° de la demande : 110826

1107-a,10,07

PRINIVIL®

(comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst)

Comprimés à 5 mg, 10 mg et 20 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

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

Pharmacodynamie

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

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

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

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

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

Pharmacocinétique

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

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

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

Dans une étude menée chez des volontaires âgés (65 ans et plus) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées que celles observées chez des volontaires jeunes en bonne santé qui avaient reçu une dose similaire. Au cours d'une autre étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs à des volontaires en bonne santé jeunes et âgés ainsi qu'à des patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque. Au 7^e jour de traitement, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes, et atteignaient des valeurs encore plus grandes chez les patients âgés qui souffraient d'insuffisance cardiaque. On a également observé une diminution de la clairance rénale chez les sujets âgés, notamment en présence d'insuffisance cardiaque.

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

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Hypertension

PRINIVIL® (comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle et rénovasculaire. Le médicament peut être administré seul ou conjointement avec des diurétiques thiazidiques. L'administration d'une association médicamenteuse s'est avérée nécessaire chez une grande majorité de patients (> 80 %) atteints d'hypertension grave. PRINIVIL® a été utilisé en association avec des bêta-bloquants et des bloqueurs des canaux calciques, mais on possède peu de données sur les résultats de telles associations.

Insuffisance cardiaque

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

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

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

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

Lorsqu'on administre PRINIVIL[®], on doit tenir compte des risques d'œdème angioneurotique (voir MISES EN GARDE).

CONTRE-INDICATIONS

PRINIVIL[®] (comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst) est contre-indiqué :

- chez les personnes qui sont allergiques à l'un des composants de ce produit;
- chez les patients qui ont déjà présenté un œdème angioneurotique avec un traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- chez les sujets qui présentent un œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

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

Œdème angioneurotique

On a rapporté des cas d'œdème angioneurotique chez les patients traités au moyen de PRINIVIL[®] (comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst). 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 PRINIVIL[®] 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. Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. En cas d'obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée (0,5 mL en solution de 1:1 000) 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).

Hypotension

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

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, un soluté physiologique en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire ne représente pas nécessairement une contre-indication à la prise de nouvelles doses de lisinopril; le traitement peut être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par

une augmentation de la volémie. Cependant, on doit prendre en considération une réduction de la dose de PRINIVIL® ou de la posologie des diurétiques administrés de façon concomitante.

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

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

Neutropénie/agranulocytose

Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées avec la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. 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, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement avec PRINIVIL® devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

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

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques 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, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique; le lisinopril pourrait être, en principe, également éliminé par une transfusion d'échange, bien que ce procédé n'ait pas encore été expérimenté.

Résultats chez l'animal : On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril atteignant 1 000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 15^e jour de gestation. On a constaté une augmentation des résorptions fœtales jusqu'à des doses de 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1 000 mg/kg avec l'addition d'une solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré jusqu'à 300 mg/kg/jour de lisinopril (188 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 17^e jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15^e jour de gestation au 21^e jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21^e jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution salée complémentaire.

Chez le lapin, le lisinopril n'a pas entraîné d'effet tératogène à des doses inférieures à 1 mg/kg/jour lorsqu'il était administré durant la phase d'organogenèse avec une solution salée complémentaire. L'administration d'une solution salée complémentaire (une solution physiologique plutôt que l'eau du robinet) visait à éliminer les effets toxiques du produit chez la mère afin de faciliter l'évaluation des effets tératogènes susceptibles de se produire aux doses les plus élevées. Le lapin s'est révélé extrêmement sensible aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril et énalapril); l'effet toxique de ces médicaments sur le fœtus et sur la mère était manifeste à des doses égales ou inférieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'humain.

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

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

Allaitement

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

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

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

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

Hypotension à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

On ne doit pas administrer un traitement au moyen du lisinopril aux patients qui présentent des risques de détérioration hémodynamique grave subséquente à un traitement vasodilatateur. Il s'agit de patients qui ont une tension artérielle systolique de 100 mmHg ou moins, ou qui sont en état de choc cardiogénique.

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

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

Hyperkaliémie

Lors d'études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 2,2 % des patients hypertendus et 4,0 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est avérée nécessaire que chez environ 0,1 % des patients hypertendus. Les facteurs pouvant causer une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments potassiques ou de succédanés du sel contenant du potassium (voir également Interactions médicamenteuses, Agents qui augmentent le taux de potassium sérique).

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

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

Hypoglycémie

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

Sténose valvulaire/myocardiopathie hypertrophique

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

PRINIVIL® doit être administré avec prudence à ces patients.

Chirurgie/anesthésie

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

Insuffisance hépatique

Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces deux constantes simultanément, se sont produits durant un traitement avec le lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

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

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

Toux

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

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

Personnes âgées

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas encore été établies.

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

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (par ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème angioneurotique, difficulté respiratoire et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérèse

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

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

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

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).

Agents qui augmentent le taux de potassium sérique

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtérene et l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques, ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence, car ils risquent de provoquer une augmentation importante des taux de potassium sérique. On recommande, en outre, de procéder à de fréquentes évaluations de ces taux. Les sels diététiques contenant du potassium devraient être également utilisés avec précaution (voir également PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

Or

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

Agents qui provoquent la libération de rénine

L'effet antihypertensif de PRINIVIL® est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (par ex les diurétiques).

Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique

Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (par exemple 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)

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

Chez certains patients présentant une dysfonction rénale traités au moyen d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale.

L'indométhacine peut réduire l'efficacité antihypertensive de PRINIVIL® lorsqu'elle est administrée conjointement avec ce médicament.

Sels de lithium

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments qui éliminent le sodium, il se peut que la clairance du lithium soit réduite. Par conséquent, on doit surveiller avec beaucoup d'attention les taux sériques de lithium si l'on administre des sels de lithium.

RENSEIGNEMENTS AU PATIENT

Œdème angioneurotique

Un œdème angioneurotique, y compris un œdème du larynx, peut se produire notamment après l'administration de la première dose de lisinopril. On doit avertir les patients de cette réaction et leur conseiller de rapporter immédiatement tout signe ou symptôme pouvant faire soupçonner un œdème angioneurotique (gonflement du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres, de la langue et difficulté à respirer) et d'interrompre la prise du médicament jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

Hypotension

On doit conseiller aux patients de signaler les sensations de tête légère, notamment au cours des premiers jours de traitement. On doit avertir les patients de cesser la prise du médicament dans les cas de syncope, jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

On doit prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle à cause d'une réduction du volume liquidien. D'autres causes de réduction volumique telles que vomissements ou diarrhée peuvent également provoquer une baisse de tension; il faut recommander aux patients de consulter leur médecin traitant.

Neutropénie

Il faut avertir les patients de rapporter sans tarder toute manifestation d'infection (par exemple des maux de gorge ou de la fièvre) qui pourrait signaler la présence d'une neutropénie.

Insuffisance hépatique

Il faut conseiller aux patients de prévenir le médecin de tout symptôme pouvant être relié à une perturbation de la fonction hépatique. Ces symptômes comprennent des manifestations infectieuses de type viral durant les premières semaines ou les premiers mois de traitement (fièvre, malaise, douleur musculaire, éruptions cutanées ou adénopathies qui peuvent être autant de signes indicateurs de réactions d'hypersensibilité), ou si des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, une perte d'appétit, un ictère, un prurit ou tout autre symptôme inexplicé surviennent au cours du traitement.

Hyperkaliémie

Il faut aviser les patients de ne pas utiliser des sels diététiques contenant du potassium sans avoir consulté leur médecin.

Grossesse

Étant donné que l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter des risques de morbidité et même de mortalité pour le fœtus, on devrait prévenir les patientes de cesser la prise du médicament et d'avertir leur médecin dès qu'elles deviennent enceintes.

Allaitement

Étant donné qu'il est possible que PRINIVIL® passe dans le lait maternel, on devrait prévenir les patientes de ne pas allaiter lors du traitement avec PRINIVIL®.

REMARQUE : Comme dans le cas de nombreux autres médicaments, les renseignements fournis aux patients qui prennent PRINIVIL® sont nécessaires. Ils ont pour but de permettre au patient d'utiliser le médicament de façon sûre et efficace. Ils ne constituent en aucun cas un rapport sur tous les effets secondaires ou les effets souhaitables du médicament.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Dans des études cliniques contrôlées portant sur 3 269 patients (dont 2 633 étaient atteints d'hypertension et 636, d'insuffisance cardiaque), les réactions défavorables les plus fréquentes 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 réactions défavorables qui se sont manifestées au cours des études cliniques contrôlées chez les patients hypertendus et les patients atteints d'insuffisance cardiaque durant un traitement avec PRINIVIL® (comprimés de lisinopril, norme de Merck Frosst).

FRÉQUENCE DES RÉACTIONS DÉFAVORABLES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS AVEC PRINIVIL® DANS DES ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES

	HYPERTENSION (2 633 PATIENTS) (%)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (636 PATIENTS) (%)
Réactions cardiovasculaires		
Hypotension	0,8	5,2
Effets orthostatiques	0,9	1,3
Douleur thoracique	1,1	7,4
Angine	0,3	3,8
Œdème	0,6	2,5
Palpitations	0,8	1,9
Troubles du rythme	0,5	0,6
Réactions gastro-intestinales		
Diarrhée	1,8	6,1
Nausées	1,9	4,9
Vomissements	1,1	2,4
Dyspepsie	0,5	1,9
Anorexie	0,4	1,4
Constipation	0,2	0,8
Flatulence	0,3	0,5
Réactions du système nerveux		
Étourdissements	4,4	14,2
Céphalées	5,6	4,6
Paresthésie	0,5	2,8
Dépression	0,7	1,1
Somnolence	0,8	0,6
Insomnie	0,3	2,4
Vertiges	0,2	0,2

	HYPERTENSION (2 633 PATIENTS) (%)	INSUFFISANCE CARDIAQUE (636 PATIENTS) (%)
Réactions des voies respiratoires		
Toux	3,0	6,4
Dyspnée	0,4	7,4
Orthopnée	0,1	0,9
Réactions dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,0	5,0
Prurit	0,5	1,4
Réactions musculaires		
Crampes musculaires	0,5	2,2
Lombalgie	0,5	1,7
Douleur à la jambe	0,1	1,3
Douleur à l'épaule	0,2	0,8
Autres réactions		
Asthénie/fatigue	2,7	7,1
Vision brouillée	0,3	1,1
Fièvre	0,3	1,1
Bouffées vasomotrices	0,3	0,3
Goutte	0,2	1,7
Baisse de la libido	0,2	0,2
Malaise	0,3	1,1

Œdème angioneurotique

On a rapporté des cas d'œdème angioneurotique chez les patients traités avec PRINIVIL® (0,1 %). L'œdème angioneurotique peut être mortel s'il est associé à un œdème du larynx. Si l'œdème apparaît sur le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte ou le larynx, on doit interrompre immédiatement la prise de PRINIVIL® et instaurer un traitement approprié (voir MISES EN GARDE, Œdème angioneurotique).

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

Hypotension

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

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

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Dans une étude contrôlée, menée au su, regroupant 19 394 patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde (GISSI-3, voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE – Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde) en vue de comparer le lisinopril en monothérapie, la nitroglycérine administrée seule par voie transdermique, le lisinopril en association avec la nitroglycérine administrée par voie transdermique et l'absence de traitement (groupe témoin), les réactions défavorables les plus fréquemment observées à la 6^e semaine chez les patients hospitalisés ont été les suivantes :

	Témoïn	Lisinopril	Lisinopril +NG*	NG* seule
Réaction défavorable	n = 4 729 (%)	n = 4 713 (%)	n = 4 722 (%)	n = 4 731 (%)
Hypotension persistante	3,6	8,8	9,3	3,9
État de choc	2,5	2,8	2,2	1,9
Dysfonction rénale	1,1	2,4	2,4	1,1
Accident vasculaire cérébral	0,6	0,6	0,9	0,8
Infarctus récidivant	2,2	2,2	2,2	1,9
Épisodes d'hémorragie	1,2	1,3	1,1	0,9
Angor post-infarctus	13,2	13,9	12,3	11,8
Fibrillation ventriculaire	3,1	2,5	2,4	2,2
Tachycardie ventriculaire persistante	2,5	2,1	1,8	2,3
Flutter ou fibrillation auriculaire	6,4	6,3	5,3	5,7
Bloc auriculo-ventriculaire complet	2,4	2,9	2,5	2,1
Asystole	1,2	1,2	1,3	1,2
Rupture du septum intraventriculaire	0,3	0,4	0,2	0,2
Rupture du pilier du cœur	0,3	0,4	0,5	0,4
Insuffisance cardiaque tardive (> 4 jours)	4,5	4,5	4,2	4,2

*NG : nitroglycérine

Autres réactions défavorables observées dans les études cliniques contrôlées ou après la commercialisation du produit

Les réactions défavorables suivantes ont été rarement rapportées, tant au cours d'études cliniques contrôlées qu'après la commercialisation du produit :

Réactions cardiovasculaires

- Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE, Hypotension)
- Tachycardie

Réactions dermatologiques

- Alopécie
- Transpiration abondante
- Prurit
- Urticaire

Réactions cutanées graves

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

Réactions gastro-intestinales

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

Réactions hématologiques

- Anémie hémolytique

Réactions hépatiques

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

Réactions métaboliques

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (voir Interactions médicamenteuses).

Réactions du système nerveux

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

Réactions des voies respiratoires

- Bronchospasme
- Rhinite
- Sinusite

Autres réactions sensorielles

- Troubles du goût

Réactions de l'appareil génito-urinaire

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

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

Analyses de laboratoire

Électrolytes sériques

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

Créatinine, azote uréique sanguin

On a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique, généralement réversible à l'arrêt du traitement, chez 1,1 % et 1,6 % respectivement des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec PRINIVIL® seul. Ces augmentations étaient plus fréquentes chez les patients qui recevaient un traitement concomitant aux diurétiques et chez les patients souffrant d'une sténose de l'artère rénale (voir PRÉCAUTIONS). Chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et recevant également des diurétiques, on a constaté, dans 12,0 % des cas environ, une augmentation réversible des taux d'azote uréique sanguin (14,5 %) et de créatinine sérique (11,2 %). Dans la plupart des cas, ces deux paramètres sont retournés à des valeurs normales lorsqu'on a diminué la posologie du diurétique.

Hématologie

On a fréquemment observé une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,9 g/100 mL et de 0,6 vol/100 mL respectivement) chez des patients traités avec PRINIVIL®; ces réductions ont rarement été importantes sur le plan clinique chez les patients qui ne présentaient pas d'autres causes d'anémie.

Une anémie hémolytique a été rapportée, quoique rarement.

Des inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, ont été reliés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire caractérisées par une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril (voir MISES EN GARDE, Neutropénie/agranulocytose).

Fonction hépatique

On a noté une augmentation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou de ces deux constantes à la fois (voir PRÉCAUTIONS).

Interruption du traitement

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

La manifestation la plus probable en cas de surdosage serait une hypotension qui pourrait être traitée, le cas échéant, par une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée. L'administration d'angiotensine II, si on en a à portée de la main, peut se révéler bénéfique.

Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

La posologie doit être réglée en fonction des besoins de chaque patient.

Hypertension essentielle

La dose d'attaque habituellement recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg, une fois par jour. La posologie doit être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule dose. Chez certains patients, la réduction optimale de la tension artérielle peut se manifester seulement après deux à quatre semaines de traitement. L'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses indépendamment de la dose administrée, mais généralement avec une dose de 10 mg par jour. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. Dans les études cliniques contrôlées de longue durée, la dose maximale utilisée était de 80 mg par jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de PRINIVIL® seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. Il a été démontré que l'ajout d'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide produisait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de réduire la dose de PRINIVIL®.

Patients traités aux diurétiques : Chez les hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de PRINIVIL® peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement avec PRINIVIL® afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). La posologie de PRINIVIL® devrait être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de PRINIVIL® seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril et garder le patient sous surveillance médicale pendant au moins deux heures, puis pendant une heure de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE, Hypotension et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

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

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

Clairance de la créatinine	Dose d'attaque
$\leq 70 \geq 30$ mL/min ($\leq 1,17 \geq 0,5$ mL/s)	5,0 - 10,0 mg/jour
$\leq 30 \geq 10$ mL/min ($\leq 0,5 \geq 0,17$ mL/s)	2,5 - 5,0 mg/jour
< 10 mL/min ($< 0,17$ mL/s) (y compris les patients dialysés)	2,5 mg/jour ^x

^x La posologie et la fréquence d'administration devraient être réglées en fonction de la réponse de la tension artérielle.

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

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

Posologie chez les personnes âgées : En règle générale, la réponse de la tension artérielle et les réactions défavorables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de PRINIVIL®. Toutefois, les résultats d'études de pharmacocinétique indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les personnes âgées, de sorte que, chez ces patients, le réglage de la posologie doit se faire avec précaution.

Hypertension rénovasculaire

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

Insuffisance cardiaque

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

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

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg par jour. Au besoin, elle peut être augmentée graduellement en fonction de la réponse du patient au traitement. La gamme posologique habituelle est de 5 à 20 mg par jour administrés en une seule dose. Le réglage de la posologie doit être effectué sur une période de 2 à 4 semaines ou plus rapidement en présence de signes et de symptômes résiduels d'insuffisance cardiaque.

Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde

Le traitement avec PRINIVIL® peut être instauré dès les premières 24 heures qui suivent le début des symptômes d'infarctus du myocarde chez les patients dont l'état est hémodynamiquement stable. Les patients devraient recevoir les traitements standard préconisés dans les cas appropriés (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde).

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

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

On devrait évaluer la fonction rénale des patients avant et pendant le traitement avec PRINIVIL® (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

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

PRINIVIL® est compatible avec la nitroglycérine intraveineuse ou transdermique.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

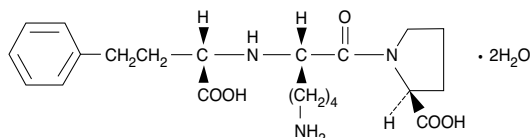
Dénomination commune : Lisinopril

Nom chimique : Dihydrate de (S)-1-[N²-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-L-lysyl]-L-proline

Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅•2H₂O

Poids moléculaire : 441,53

Formule développée :



Description :

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

II. COMPOSITION

PRINIVIL® 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 : amidon de maïs, mannitol, phosphate de calcium et stéarate de magnésium. Les comprimés à 10 mg et à 20 mg renferment également de l'oxyde de fer. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINIVIL®.

III. STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

PRÉSENTATION

Le comprimé PRINIVIL® à 5 mg est blanc, de forme ovale, estampillé MSD 19 d'un côté et avec une rainure de l'autre – 28 comprimés en plaquettes et flacon de 100.

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

Le comprimé PRINIVIL® à 20 mg est de couleur pêche, de forme ovale, estampillé MSD 207 d'un côté et avec une rainure de l'autre – 28 comprimés en plaquettes et flacon de 100.

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

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

Comprimés PRINIVIL®

PRINIVIL® est la marque déposée pour la substance appelée lisinopril. Ce médicament est délivré **sur ordonnance seulement**. Le lisinopril fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), généralement prescrits pour réduire une **tension artérielle élevée**.

Lorsque la tension artérielle est élevée, le travail du cœur et des artères augmente, de sorte qu'avec le temps, le fonctionnement de ces organes se trouve altéré. En conséquence, ce mauvais fonctionnement peut entraîner une détérioration des organes vitaux tels que le cerveau, le cœur et les reins, pouvant mener à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie vasculaire ou une maladie rénale.

PRINIVIL® peut être utilisé également pour le traitement de l'**insuffisance cardiaque**, une affection dans laquelle le cœur se trouve dans l'incapacité de pomper la quantité de sang nécessaire aux besoins de l'organisme.

Important - Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.**

Ne plus utiliser un médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.

Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Lire l'information suivante avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

PRINIVIL® ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec PRINIVIL®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que **l'une** des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- Vous avez déjà pris du lisinopril ou un autre médicament de la même classe - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) - dont les noms se terminent généralement par « pril » comme le lisinopril, l'énalapril, le captopril, etc., et vous avez manifesté une allergie à l'un des composants du médicament ou subi des réactions défavorables se manifestant en particulier par un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Vous ne devez pas prendre PRINIVIL® si vous présentez ce type de réactions sans cause déterminée ou si vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.
- **Vous êtes enceinte, pensez à le devenir ou vous allaitez.** La prise de PRINIVIL® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte lors du traitement avec PRINIVIL®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Il est possible que PRINIVIL® passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec PRINIVIL®.
- Vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes :
 - maladie cardiaque ou vasculaire,
 - maladie du foie,
 - manifestation récente de vomissements excessifs ou de diarrhée grave,
 - diabète ou problèmes aux reins, car ces maladies peuvent entraîner une augmentation des taux de potassium dans votre sang pouvant avoir des conséquences graves. Si vous êtes atteint de diabète et que vous prenez des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, vous devriez surveiller attentivement toute baisse de votre taux de glucose, surtout au cours du premier mois de traitement avec PRINIVIL®.

Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit un médicament délivré sur ordonnance ou obtenu en vente libre. Il est très important de l'informer de la prise des médicaments suivants :

- des diurétiques ou médicaments qui « éliminent l'eau »; tout autre médicament qui réduit la tension artérielle; des médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments potassiques ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium, des médicaments pour traiter le diabète (y compris des antidiabétiques oraux ou de l'insuline); du lithium (un médicament utilisé pour le traitement de certains types de dépression) ou certains médicaments pour soulager la douleur ou l'arthrite, y compris les traitements à base d'or.

Dans ces cas, votre médecin devra peut-être modifier la dose de PRINIVIL® que vous prenez ou surveiller votre taux sanguin de potassium.

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants.

MODE D'EMPLOI DU MÉDICAMENT

- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin.
- L'absorption de ce médicament n'est pas influencée par les aliments; il peut donc être pris avant, pendant ou après les repas.
- Faites en sorte de prendre ce médicament tous les jours à la même heure; c'est un bon moyen pour ne pas l'oublier.
- Si vous oubliez une dose de PRINIVIL®, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à condition que le laps de temps écoulé ne dépasse pas 6 heures. Revenez ensuite à votre horaire habituel. **Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.**
- En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin pour obtenir rapidement des soins médicaux. Les symptômes les plus probables seraient une sensation de tête légère ou des étourdissements dus à une baisse brusque ou excessive de la tension artérielle.
- Conservez les comprimés à la température de 15 °C à 30 °C, dans un flacon hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de la lumière, et en évitant les endroits humides comme la salle de bain ou la cuisine.
- Si le médecin vous a recommandé un régime alimentaire précis - par exemple réduire votre consommation de sel - suivez rigoureusement ses directives. Votre médecin peut également vous demander de perdre du poids; suivez ses recommandations.
- Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, ni l'insuffisance cardiaque, **mais il aide à maîtriser ces affections.** Il est donc important de continuer à prendre régulièrement vos comprimés. Il est possible que vous ayez à suivre un traitement contre l'hypertension toute votre vie.

- Allez régulièrement à vos rendez-vous chez le médecin, même si vous vous sentez bien. En effet, il se peut que vous ne ressentiez aucun symptôme d'hypertension artérielle car ceux-ci ne sont pas toujours évidents, mais votre médecin peut mesurer facilement votre tension artérielle et vérifier si le médicament agit efficacement.
- **Ne prenez pas d'autres médicaments**, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin. Certains médicaments tendent à augmenter votre tension artérielle, par exemple les produits vendus sans ordonnance pour diminuer l'appétit ou pour maîtriser l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foies et la sinusite. D'autres médicaments peuvent également exercer une interaction défavorable avec PRINIVIL®.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale dentaire ou autre, informez le dentiste ou le médecin traitant que vous prenez ce médicament.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES AU MÉDICAMENT - CE QU'IL CONVIENT DE FAIRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament, y compris le lisinopril, peut provoquer des réactions défavorables. La plupart des personnes ne ressentent aucun effet indésirable à la prise de ce médicament; toutefois, consultez votre médecin dès que vous notez l'une des réactions suivantes :

- difficulté soudaine à respirer ou à avaler;
- gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou des deux à la fois, des mains ou des pieds; les personnes de race noire sont plus sujettes à ce type de réactions provoquées par les inhibiteurs de l'ECA;
- étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante due à la chaleur;
- symptômes de grippe tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit.

CESSEZ LA PRISE DU MÉDICAMENT ET COMMUNIQUEZ IMMÉDIATEMENT AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN. CES RÉACTIONS DOIVENT ÊTRE TRAITÉES SANS TARDER. SI ELLES S'AGGRAVENT, VOUS DEVEZ OBTENIR LES SOINS MÉDICAUX QUI S'IMPOSENT.

- La dose initiale peut entraîner une chute de la tension artérielle plus importante que la baisse qui se produit lors d'un traitement continu. Cette réaction peut se manifester par des malaises ou des étourdissements qui vous obligeront peut-être à vous allonger. Si ces manifestations vous préoccupent, consultez votre médecin.
- En cas d'évanouissement, **CESSEZ** la prise du médicament.
- Si vous vous sentez étourdi, **ÉVITEZ** de conduire ou de participer à des activités nécessitant de la vigilance.
- **REDOUBLEZ DE PRUDENCE** durant l'exercice ou par temps très chaud.
- Si vous avez une toux sèche ou des maux de gorge.
- Si vous éprouvez une faiblesse ou une fatigue inhabituelle, ou les deux à la fois.
- Si vous avez des maux de tête.
- Si l'émission d'urine diminue ou cesse complètement.

SI VOUS NOTEZ L'UNE DES MANIFESTATIONS CI-DESSUS OU D'AUTRES RÉACTIONS DÉFAVORABLES, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN. SI LA RÉACTION PERSISTE OU S'AGGRAVE, VOUS DEVEZ OBTENIR LES SOINS MÉDICAUX QUI S'IMPOSENT.

INGRÉDIENTS

Principe actif : Le comprimé PRINIVIL® renferme du lisinopril. Il est présenté en trois teneurs : 5 mg (blanc), 10 mg (jaune pâle) et 20 mg (pêche). Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINIVIL®.

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, mannitol, phosphate de calcium et stéarate de magnésium. Les comprimés à 10 mg et à 20 mg renferment également de l'oxyde de fer.

PHARMACOLOGIE

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

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE					
Activité antihypertensive chez des chiens atteints d'hypertension rénale (doses uniques)	Mongrel	3	Orale	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril seul = réduction de 5 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ = réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez des rats soumis à un régime carencé en sodium (doses uniques)	Rats mâles Sprague/Dawley	5	Orale	0,03 - 3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante pendant 4 jours.
Activité antihypertensive dans les 2 reins chez des rats hypertendus (technique de Grollman) (doses uniques)	Rats mâles Sprague/Dawley	6 - 7	Orale	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales avec un effet antihypertensif d'une durée de 24 heures.

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

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

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE (suite)					
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus avec ou sans hydrochlorothiazide	Rats spontanément hypertendus	3 - 6	Orale	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Accentuation de l'effet anti-hypertensif pendant 3 à 5 jours. Deux heures après son administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mmHg. L'association lisinopril-HCTZ a réduit la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mmHg.
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus (doses uniques)	Rats spontanément hypertendus	3 - 9	Orale et I.V.	0,1 - 20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312 - 5 mg/kg, par voie orale. Forte baisse à 20 mg/kg par voie orale et à 0,1 mg/kg par voie intraveineuse, avec des réductions significatives sur le plan statistique à presque tous les temps entre une demi-heure et 18 heures.

TOXICOLOGIE

A. Toxicité aiguë du lisinopril

1. Valeurs de la DL₅₀

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

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

B. Toxicité chronique/subaiguë

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a observé une diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, augmentation (jusqu'à environ 2 fois) des taux d'azote uréique sanguin et diminution (7 % à 10 %) du poids cardiaque chez les femelles. À 10 et 30 mg, respectivement, réduction de 11 % et 14 % du gain pondéral chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux.
Rat	1 an avec 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	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, 3000	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 3000 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 3000 mg/kg/jour.

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

B. Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
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 30 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.
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 ^e au 4 ^e 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 %).

B. Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
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 et 1 000	À 30 mg ou plus, élévation des taux d'azote uréique sanguin, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mort. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules contournés distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. On n'a observé aucun effet dû à l'action du médicament à la dose de 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de guérison (dose élevée)	Témoins 5 M + 5 F 3, 10 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jour 8 M + 8 F Guérison Témoins 2 M + 2 F 100 mg/kg/jour 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens qui avaient reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'une condition physique déficiente. Un des 6 chiens qui avaient reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un état de santé déficient. À 10 mg ou plus, on a observé une élévation des taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubules rénaux est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles car on n'a observé qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains animaux qui avaient reçu 100 mg après 4 semaines de guérison.

B. Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation tubulaires rénales (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après 6 et 13 doses chez des lapins qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire. On a également observé les mêmes lésions rénales chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses et la solution salée. On a constaté une élévation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium chez un lapin qui avait bu très peu de solution salée. On a relevé des augmentations de ces paramètres chez des animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

C. 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 ^e au 15 ^e 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 ^e au 17 ^e jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 ^e semaine du post-partum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 ^e 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 ^e 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 ^e au 18 ^e 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 ^e au 18 ^e 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.

D. 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 ^e 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 F1 (3 % à 8 % vs 1 % dans le groupe témoin), du 1 ^{er} au 7 ^e 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 F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui du groupe témoin) le premier jour du post-partum dans tous les groupes qui n'avaient pas reçu de solution salée.
Rat	20 F	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % vs 0 % dans le groupe témoin) chez les rats du 2 ^e au 7 ^e jour du post-partum. Au 21 ^e 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.

E. Génotoxicité

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

F. Effets cancérigènes

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris CrI:CD-1(ICR) BR	92 semaines	50 F + 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	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 rétinien à la 100 ^e 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).

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

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 Hypertension* 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;29:665-70.
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;14:363-8.
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;11:461-7.
5. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR. Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Therap Res* 1985;37:342-51.
6. Chalmers JP, West MJ, Cyran J, De La Torre D, Englert M, Kramar M, 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 Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S89-S97.
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 Pharmacol* 1988;25:533-8.
8. Dahlöf B, Himmelmann A. The effect of lisinopril on left ventricular morphology and function: Focus on hypertensive cardiac hypertrophy. *Rev Comtemp Pharmacother* 1993;4(2):123-31.
9. Derkx FHM, Millar JA, Reid JL, Schalekamp MADH. Pharmacodynamics of MK421 (enalapril) and its lysine analogue MK521. *Prog Pharmacol* 1984;5:93-105.
10. Donohoe JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-4.
11. Giles TD, Katz R, Sullivan JM, Wolfson P, Haugland M, Kirlin 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):1240-6.
12. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza ell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
13. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P. Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S69-S71.
14. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:347-55.
15. Myers MG, Carruthers SG, Leenen FHH, Haynes RB. Recommendations from the Canadian Hypertension Society Consensus Conference on the Pharmacologic Treatment of Hypertension: Consensus Conference Report. *Can Med Assoc J* 1989;140:1141-6.
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 R, and co-investigators. A double-blind comparison of lisinopril with captopril in patients with symptomatic congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S82-S88.
17. Rotmensch HH, Vlases PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984;53(1):116-9.
18. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vassil TC, Biollaz J, Brunner HR, Schelling JL. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:357-62.

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST

Découvrir toujours plus.

Vivre toujours mieux.

MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA