

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zestril-5, 5 mg, comprimés.  
Zestril-10, 10 mg, comprimés.  
Zestril-20, 20 mg, comprimés.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du lisinopril dihydraté, correspondant à 5 mg de lisinopril anhydre.  
Chaque comprimé contient du lisinopril dihydraté, correspondant à 10 mg de lisinopril anhydre.  
Chaque comprimé contient du lisinopril dihydraté, correspondant à 20 mg de lisinopril anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés de 5 mg : comprimé rond, rose, non enrobé, biconvexe avec “♥ 5” sur une face et sécable sur l’autre face. Diamètre : 6 mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Comprimés de 10 mg : comprimé rond, rose, non enrobé, biconvexe avec “♥ 10” sur une face et lisse sur l’autre face. Diamètre : 8 mm.

Comprimés de 20 mg : comprimé rond, brun-rouge, non enrobé, biconvexe avec “♥ 20” sur une face et lisse sur l’autre face. Diamètre : 8 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### **Hypertension**

Traitement de l'hypertension.

#### **Insuffisance cardiaque**

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

#### **Infarctus du myocarde en phase aiguë**

Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dans les 24 premières heures.

#### **Complications rénales du diabète**

Traitement de l'atteinte rénale chez les patients hypertendus diabétiques de type II, présentant une néphropathie débutante (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Zestril doit être administré par voie orale en une seule prise par jour. Comme tout autre traitement administré en 1 prise quotidienne, Zestril doit être pris à heure régulière chaque jour. L'absorption des comprimés Zestril n'est pas affectée par la nourriture.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4).

## **Hypertension**

Zestril peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

### Initiation du traitement

Chez les patients hypertendus, la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg. Des patients ayant une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (en particulier en cas d'hypertension réno-vasculaire, de déplétion sodée et/ou volumique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère), peuvent éprouver une chute tensionnelle excessive lors de la première prise. Chez ces patients, il est recommandé de débiter le traitement par une dose de 2,5 à 5 mg et l'initiation du traitement doit se faire sous surveillance médicale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie initiale doit être réduite (voir tableau 1 ci-dessous).

### Traitement d'entretien

La dose efficace habituelle d'entretien est de 20 mg administrés en une prise par jour. En général, si l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint endéans les 2 à 4 semaines à une posologie donnée, celle-ci pourra être augmentée. La posologie maximale utilisée lors des études cliniques contrôlées à long terme a été de 80 mg/jour.

### Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir lors de l'initiation du traitement par Zestril, en particulier chez les patients déjà traités par diurétiques. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, car ils peuvent présenter une déplétion volumique et/ou sodée. Si possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'initiation du traitement par Zestril. Chez les patients hypertendus chez qui le diurétique ne peut pas être interrompu, la dose initiale de Zestril sera de 5 mg. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées. La posologie de Zestril sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, le traitement diurétique pourra être repris (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).

### Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, comme présenté dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie initiale (mg/jour)
Moins de 10 ml/min (y compris patients dialysés)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5 – 5 mg
31-80 ml/min	5 – 10 mg

\* La dose et/ou la fréquence d'administration doivent être ajustées en fonction de la réponse tensionnelle.

La posologie peut être augmentée jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée, ou jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.

#### Utilisation chez les patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour chez les patients dont le poids corporel est de 20 kg à < 50 kg et de 5 mg une fois par jour chez les patients dont le poids corporel est  $\geq$  50 kg. La posologie doit être adaptée individuellement jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez des patients pesant de 20 à < 50 kg et de 40 mg chez des patients de  $\geq$  50 kg. Des doses au-dessus de 0,61 mg/kg (ou au-dessus de 40 mg) n'ont pas été étudiées chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, une dose de départ plus faible ou un plus grand intervalle entre les doses doit être envisagé.

#### **Insuffisance cardiaque**

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, Zestril doit être utilisé en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un digitalique ou un bêtabloquant. Zestril peut être initié à la dose de 2,5 mg une fois par jour, sous surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial sur la pression artérielle. La posologie de Zestril doit ensuite être augmentée :

- par paliers de 10 mg maximum
- à intervalles de 2 semaines minimum
- jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 35 mg une fois par jour.

L'adaptation posologique doit être basée sur la réponse clinique individuelle du patient.

Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, hypovolémie ou traitement diurétique à fortes doses), ces situations devront si possible être corrigées avant de débiter le traitement par Zestril. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées (voir rubrique 4.4).

#### **Posologie en cas d'infarctus du myocarde en phase aiguë**

Les patients doivent recevoir de manière appropriée les traitements standards recommandés tels que thrombolytiques, aspirine et bêtabloquants. Le trinitrate de glycéryl administré par voie intraveineuse ou transdermique peut être utilisé en association avec Zestril.

#### Initiation du traitement (au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus)

Le traitement par Zestril peut être initié dans les 24 heures qui suivent la survenue des symptômes. Il ne doit pas être initié en cas de pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg. La première dose sera de 5 mg par voie orale, suivie de 5 mg après 24 heures, 10 mg après 48 heures, puis 10 mg une fois par jour. En cas de pression artérielle systolique basse (inférieure ou égale à 120 mm Hg) en début de traitement ou au cours des 3 premiers jours qui suivent l'infarctus, la posologie doit être réduite à 2,5 mg par voie orale (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir tableau 1).

### Traitement d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg en une prise par jour. En cas d'hypotension (pression artérielle systolique  $\leq$  100 mm Hg), une posologie d'entretien de 5 mg/jour, éventuellement réduite à titre temporaire à 2,5 mg/jour si nécessaire, peut être administrée. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), le traitement par Zestril doit être arrêté.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines, et le patient doit être réévalué à l'issue de cette période. En cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque, le traitement par Zestril doit être poursuivi (voir rubrique 4.2).

### **Complications rénales du diabète**

Chez les patients hypertendus présentant un diabète de type II et une néphropathie débutante, la posologie est de 10 mg en une prise par jour. Cette dose sera éventuellement augmentée à 20 mg une fois par jour, si nécessaire, afin d'atteindre une pression artérielle diastolique (en position assise) inférieure à 90 mm Hg.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $<$  80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir tableau 1).

### **Population pédiatrique**

L'expérience en matière de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les enfants hypertendus de plus de 6 ans est limitée, mais il n'y a aucune expérience dans les autres indications (voir rubrique 5.1). Zestril n'est pas recommandé chez les enfants dans les indications autres que l'hypertension.

Zestril n'est pas recommandé chez les enfants en-dessous de 6 ans ou chez les enfants avec une insuffisance rénale sévère (GFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubrique 5.2).

### **Patients âgés**

Les études cliniques n'ont pas montré de modification de l'efficacité ou de la sécurité du médicament en fonction de l'âge. Cependant, si une diminution de la fonction rénale est constatée chez un patient âgé, les recommandations du tableau 1 doivent être suivies pour déterminer la posologie initiale de Zestril. La posologie doit ensuite être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

### **Utilisation chez les patients ayant subi une transplantation rénale**

Il n'y a pas d'expérience relative à l'administration de Zestril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente. Un traitement par Zestril n'est donc pas recommandé.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à Zestril, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
- Antécédent d'angioedème associé à la prise antérieure d'un inhibiteur de l'ECA
- Utilisation concomitante de Zestril avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Zestril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Angioedème héréditaire ou idiopathique
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- L'association de Zestril avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète de type II ou une insuffisance rénale (GFR [débit de filtration glomérulaire]  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### **Hypotension symptomatique**

Chez les patients ayant une hypertension non compliquée, il est rare d'observer une hypotension symptomatique. Une hypotension est plus probable lorsque Zestril est administré chez les patients hypertendus présentant une déplétion volumique (p.ex. traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8). En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents chez les patients présentant des degrés plus sévères d'insuffisance cardiaque, définis par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou de dégradation de la fonction rénale. En cas de risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation posologique doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Ces précautions s'appliquent également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'apparition d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion intraveineuse de sérum salin. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté une fois la pression artérielle augmentée après l'expansion volumique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou basse, Zestril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie ou un arrêt du traitement par Zestril peuvent être nécessaires.

##### **Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde**

Zestril ne doit pas être initié à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients risquant de présenter une détérioration hémodynamique grave supplémentaire après un traitement par vasodilatateur. Il s'agit de patients avec une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg ou ceux en choc cardiogénique. Au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être diminuée si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 120 mm Hg. La posologie d'entretien doit être réduite à 5 mg ou temporairement à 2,5 mg si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg. Si l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), le traitement par Zestril doit être arrêté.

##### **Sténose valvulaire aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique**

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, Zestril doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du flux ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

##### **Insuffisance rénale**

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1 dans la rubrique 4.2), et puis ajustée en fonction de la réponse du patient au traitement. Chez ces patients, le suivi médical normal comprend une surveillance périodique du potassium et de la créatinine.

En cas d'insuffisance cardiaque, une chute tensionnelle accompagnant l'initiation du traitement par inhibiteurs de l'ECA peut augmenter l'altération de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique traités par inhibiteurs de l'ECA, des élévations de l'urémie et de la créatinine

sérique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. C'est particulièrement probable chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale attentive, à posologie faible, avec une augmentation prudente des doses. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par Zestril.

Chez certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente, des cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineures et transitoires, ont été observés, en particulier lorsque Zestril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Zestril peuvent être nécessaires.

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le traitement par Zestril ne doit pas être initié en cas de dysfonctionnement rénal – défini par une créatininémie supérieure à 177 micromol/l et/ou par une protéinurie supérieure à 500 mg/24h. En cas de dysfonctionnement rénal apparaissant au cours du traitement par Zestril (créatininémie supérieure à 265 micromol/l ou doublement par rapport à la valeur basale avant traitement), l'arrêt du traitement par Zestril devra être envisagé par le médecin.

### **Hypersensibilité/Angio-œdème**

Un angioedème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans des cas rares chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA, y compris Zestril. Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ces cas, Zestril doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Une période prolongée d'observation peut être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

De très rares cas de décès liés à un angioedème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué immédiatement. Celui-ci peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien du dégagement des voies respiratoires. Le patient doit être sous surveillance médicale attentive jusqu'à disparition complète et permanente des symptômes.

Un taux plus élevé de survenue d'angioedème a été observé chez les patients de race noire traités par inhibiteurs de l'ECA par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent angioedème non lié à la prise d'un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru angioedème sous inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de Zestril. Le traitement par Zestril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p.ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p.ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

### **Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés**

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez les patients dialysés avec des membranes de haute perméabilité (p. ex. AN69) et traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs devra être envisagée.

### **Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)**

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA au cours de l'aphérèse des LDL utilisant du dextran sulfate. Elles ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse.

### **Désensibilisation**

Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation (p. ex. venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement les inhibiteurs de l'ECA mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle du traitement.

### **Insuffisance hépatique**

Dans de très rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'ictère ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques chez les patients traités par Zestril, Zestril doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en oeuvre.

### **Neutropénie/Agranulocytose**

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées au cours du traitement par inhibiteurs de l'ECA. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement par inhibiteur de l'ECA. Zestril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement par immunosuppresseur, traitement par allopurinol ou par procainamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si Zestril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des globules blancs est recommandée et il convient de demander aux patients de signaler tout signe d'infection.

### **Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)**

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

### **Origine ethnique**

Un taux plus élevé d'apparition d'angioedème a été observé chez les patients de race noire traités par inhibiteurs de l'ECA que chez les autres patients.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, l'effet antihypertenseur de Zestril peut être moins marqué chez les patients de population noire que chez les autres populations de patients ;

éventuellement à cause d'une prévalence accrue de patients à faible activité de la rénine dans la population noire hypertendue.

### **Toux**

De la toux a été rapportée lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA. Elle est caractérisée par son aspect non productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. La toux induite par les inhibiteurs de l'ECA doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

### **Intervention chirurgicale/anesthésie**

Au cours d'interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, Zestril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être prise en charge par correction de la volémie.

### **Hyperkaliémie**

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, les diabétiques et/ou les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), de diurétiques épargneurs de potassium (e.g. spironolactone, triamterène ou amiloride), d'autres produits hyperkaliémisants (p.ex. héparine, triméthoprime ou la combinaison triméthoprime/sulfaméthoxazole, aussi appelée co-trimoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

### **Patients diabétiques**

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

### **Lithium**

L'association de Zestril avec le lithium est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

### **Grossesse**

Un traitement par des inhibiteurs de l'ECA ne doit pas être initié au cours d'une grossesse. A moins que le traitement continu par l'inhibiteur de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse vers un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Agents antihypertenseurs

Quand Zestril est combiné avec d'autres agents antihypertenseurs (ex : trinitrate de glycéryle et autres nitrates ou autres vasodilatateurs), des réductions additionnelles de la pression artérielle peuvent se produire.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

### Médicaments augmentant le risque d'angioedème

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus) ou avec des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) (p. ex. racécadotril), avec la vildagliptine ou avec un activateur tissulaire du plasminogène peut entraîner un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.4).

### Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est associé au traitement d'un patient recevant Zestril, l'effet antihypertenseur est en général additif.

Chez les patients déjà traités par diurétiques, et en particulier en cas d'instauration récente de ce traitement, une chute excessive de la pression artérielle peut occasionnellement survenir lors de l'introduction de Zestril. Le risque d'hypotension symptomatique avec Zestril peut être limité en arrêtant le diurétique avant de débiter le traitement par Zestril (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.2).

### Suppléments potassiques, diurétiques épargneurs de potassium ou substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments qui peuvent augmenter les taux sériques de potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Zestril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de Zestril avec d'autres médicaments hyperkaliémiant, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de Zestril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

Si Zestril est associé à un diurétique hypokaliémiant, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être améliorée.

### Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

### Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

**Lithium**

Des augmentations réversibles des taux sériques de lithium et de toxicité ont été décrites lors de l'association concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et augmenter le risque de toxicité déjà augmenté par la prise d'inhibiteurs de l'ECA. L'association de Zestril avec le lithium n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

**Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique  $\geq$  3g/jour**

Lorsque les inhibiteurs de l'ECA sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (par ex. acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut se produire. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut conduire à une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, incluant une possible insuffisance rénale aiguë et une augmentation des taux de potassium sérique, particulièrement chez les patients souffrant d'une insuffisance préexistante de la fonction rénale. Ces effets sont en général réversibles. La combinaison doit être administrée avec précaution, spécialement chez les personnes âgées. Les patients doivent être hydratés de façon adéquate et une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée après l'initiation de la thérapie concomitante, et périodiquement par la suite.

**Sels d'or**

Des réactions nitroïdes (symptômes de vasodilatation incluant bouffées de chaleur, nausées, vertiges et hypotension qui peuvent être très sévères) après une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'ECA.

**Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques**

La prise concomitante de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

**Sympathomimétiques**

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.

**Antidiabétiques**

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec des antidiabétiques (insuline, hypoglycémisants oraux) peut provoquer une diminution plus importante de la glycémie avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semblait apparaître plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par l'association et en cas d'insuffisance rénale.

**Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, dérivés nitrés**

Zestril peut être associé à l'acide acétylsalicylique (aux doses utilisées en cardiologie), aux thrombolytiques, aux bêtabloquants et/ou aux dérivés nitrés.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement****Grossesse**

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles relatives au risque de teratogénéicité après exposition aux inhibiteurs de l'ECA au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer des conclusions ; cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. A moins que le traitement continu par

les inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse vers un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Si une grossesse est constatée, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et le crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés par rapport à l'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Allaitement**

Comme aucune information n'est disponible quant à l'utilisation de Zestril pendant l'allaitement, Zestril n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, particulièrement pour le nouveau-né ou le prématuré.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines doivent prendre en compte la survenue occasionnelle de vertiges ou de fatigue.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par Zestril et par d'autres inhibiteurs de l'ECA, selon les fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite  
 Très rare : dépression médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune

#### Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique/anaphylactoïde

#### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : hypoglycémie

#### Affections du système nerveux et affections psychiatriques

Fréquent : étourdissements, céphalées  
 Peu fréquent : troubles de l'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil, hallucinations  
 Rare : confusion mentale, troubles olfactifs  
 Fréquence indéterminée : symptômes dépressifs, syncope

#### Affections cardiaques et vasculaires

Fréquent : troubles orthostatiques (dont hypotension)

Peu fréquent : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux

Peu fréquent : rhinite

Très rare : bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles

#### Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, vomissements

Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales et indigestion

Rare : sécheresse buccale

Très rare : pancréatite, angioedème intestinal, hépatite – aussi bien hépatocellulaire que cholestatique, ictère et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit

Rare : urticaire, alopécie, psoriasis, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)

Très rare : transpiration, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, pseudolymphome cutané

Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vasculite, myalgies, arthralgies/arthritis, présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN), augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges (ESR), éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilisation ou autres manifestations dermatologiques ont été rapportés.

#### Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : dysfonctionnement rénal

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rare : oligurie/anurie

#### Affections endocriniennes

Rare : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

#### Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance

Rare : gynécomastie

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue, asthénie

#### Investigations

Peu fréquent : élévation de l'urémie, de la créatininémie et des enzymes hépatiques, hyperkaliémie

Rare : élévation de la bilirubinémie, hyponatrémie

Les données de sécurité d'emploi provenant des études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré chez les patients pédiatriques hypertendus et que le profil de sécurité d'emploi dans ce groupe d'âge est comparable à celui des adultes.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

**Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

**Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

**4.9 Surdosage**

Peu de données relatives à des cas de surdosage chez l'homme sont disponibles. Les symptômes liés au surdosage en inhibiteurs de l'ECA peuvent consister en : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Le traitement recommandé d'un surdosage consiste en une perfusion intraveineuse de sérum salin. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position de choc. Si disponible, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie intraveineuse pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination de Zestril doivent être prises (telles que vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants et sulfate de sodium). Zestril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). La pose d'un pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué fréquemment.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Code ATC : C09A A03

**Mécanisme d'action**

Zestril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, peptide vasoconstricteur et stimulateur de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal. Il en résulte une diminution des concentrations d'angiotensine II, entraînant une réduction de l'activité vasopressive et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Celle-ci peut entraîner une élévation de la kaliémie.

#### Effets pharmacodynamiques

Bien que l'on considère que la suppression primaire du système rénine-angiotensine-aldostérone est le mécanisme responsable de la baisse de la pression artérielle par le lisinopril, l'activité anti-hypertensive du lisinopril se manifeste même chez les patients ayant de faibles concentrations de rénine. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est similaire à la kininase II, enzyme responsable de la dégradation de la bradykinine. Le rôle éventuel de l'élévation des taux de bradykinine, puissant peptide vasodilatateur, sur les effets thérapeutiques du lisinopril reste à préciser.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'effet de Zestril sur la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque a été étudié en comparant de fortes doses (32,5 ou 35 mg en une prise par jour) avec de faibles doses (2,5 mg ou 5 mg en une prise par jour). Au cours d'une étude portant sur 3 164 patients avec une durée médiane de suivi de 46 mois chez les patients survivants, les fortes doses de Zestril ont permis, par rapport aux faibles doses, une diminution de 12 % du risque combiné de « mortalité toutes causes » et « hospitalisations toutes causes » ( $p=0,002$ ) et de 8 % du risque combiné de « mortalité toutes causes » et hospitalisations pour raisons cardio-vasculaires ( $p=0,036$ ). Une réduction du risque de la « mortalité toutes causes » de 8 % ( $p=0,128$ ) et de la mortalité cardiovasculaire de 10 % ( $p=0,073$ ) a été observée. Une analyse a posteriori a montré une réduction de 24 % du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ( $p=0,002$ ) dans le groupe traité par fortes doses comparativement au groupe traité à faible dose. Le bénéfice au plan symptomatique a été similaire dans les 2 groupes de traitement.

Les profils d'effets indésirables observés au cours de cette étude ont été similaires tant en nature qu'en nombre dans les 2 groupes de traitement (faibles doses et doses élevées). Les effets prévisibles liés à l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (tels que l'hypotension ou l'altération de la fonction rénale) ont pu être pris en charge et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La toux a été moins fréquente chez les patients traités par fortes doses de Zestril que chez ceux traités par faibles doses.

L'étude GISSI-3 a comparé, selon un plan factoriel 2x2, les effets de Zestril et du trinitrate de glycéryle, administrés seuls ou en association pendant 6 semaines par rapport à un groupe contrôle, chez 19 394 patients traités dans les 24 heures suivant la survenue d'un infarctus aigu du myocarde. Zestril a permis une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 11 % par rapport au groupe contrôle ( $2p=0,03$ ). La réduction du risque observée sous trinitrate de glycéryle n'était pas significative, mais l'association de Zestril et de trinitrate de glycéryle a permis une réduction significative de la mortalité de 17 % par rapport au groupe contrôle ( $2p=0,02$ ). Dans les sous-groupes des patients âgés ( $>70$  ans) et des femmes, prédéfinis comme à haut risque de mortalité, un bénéfice significatif a été observé sur un critère combiné de mortalité et fonction cardiaque. De même, chez l'ensemble des patients comme dans les sous-groupes à haut risque, un bénéfice significatif à 6 mois a été observé sur ce critère après un traitement de 6 semaines par Zestril, associé ou non au trinitrate de glycéryle, indiquant un effet préventif de Zestril. Comme attendu avec tout vasodilatateur, Zestril a été associé à une incidence accrue d'hypotension et de dysfonctionnement rénal, mais sans élévation proportionnelle de la mortalité.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparé Zestril à un antagoniste calcique chez 335 hypertendus diabétiques de type II présentant une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie. Zestril administré à la dose de 10 à 20 mg une fois par jour pendant 12 mois a permis une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 13 mmHg et 10 mmHg et une diminution de l'albuminurie de 40 %. Par rapport au groupe traité par antagoniste du canal calcique, une réduction significativement plus importante de

l'albuminurie a été observée sous Zestril, alors que la diminution de la pression artérielle a été similaire dans les 2 groupes. Ceci démontre que Zestril, du fait de ses propriétés inhibitrices de l'enzyme de conversion, réduisait la microalbuminurie par action directe sur le tissu rénal en plus de son effet antihypertenseur.

Le traitement par lisinopril ne modifie pas le contrôle glycémique, comme en témoigne l'absence d'effet significatif sur le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

#### Agents agissant sur le système rénine-angiotensine (SRA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARA II chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

#### Population pédiatrique

Dans une étude clinique impliquant 115 patients pédiatriques présentant de l'hypertension, âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de Zestril une fois par jour, et les patients pesant 50 kg ou plus ont reçu 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de Zestril une fois par jour. A la fin d'une période de 2 semaines, Zestril administré une fois par jour a diminué la pression artérielle d'une manière dépendante de la dose avec une efficacité antihypertensive consistante démontrée à des doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé dans une phase d'arrêt du traitement, durant laquelle la pression diastolique a augmenté d'environ 9 mm Hg de plus chez des patients randomisés traités par placebo que chez ceux randomisés pour rester dans des doses moyennes et hautes de Zestril. L'effet antihypertenseur dépendant de la dose de Zestril a été consistant à travers les différents sous-groupes démographiques : âge, stade de Tanner, genre et race.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lisinopril est un inhibiteur de l'ECA, actif par voie orale, dépourvu de groupement sulphydryl.

### Absorption

Le pic de concentration plasmatique de lisinopril est atteint dans les 7 heures environ après prise orale, bien qu'il y ait une tendance à un léger retard dans le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques chez les patients souffrant d'un infarctus du myocarde en la phase aiguë. La quantité absorbée moyenne de lisinopril (calculée sur base de l'excrétion urinaire) représente approximativement 25 % de la dose administrée, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60 % dans l'éventail des doses étudiées (5-80 mg). La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16 % en cas d'insuffisance cardiaque.

L'absorption de lisinopril n'est pas influencée par la prise d'aliments.

### Distribution

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques, excepté à l'enzyme de conversion de l'angiotensine circulante. Des études chez le rat montrent que le lisinopril traverse peu la barrière hémato-encéphalique.

### Elimination

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est totalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Après administration répétée, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12,6 heures. La clairance du lisinopril chez le sujet sain est d'environ 50 ml/min. La phase de décroissance des concentrations plasmatiques comporte une phase terminale prolongée, qui ne contribue pas à l'accumulation du produit. Elle traduit probablement une saturation de la liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine et n'est pas proportionnelle à la dose.

### Insuffisance hépatique

L'altération de la fonction hépatique chez les patients cirrhotiques a entraîné une diminution de l'absorption du lisinopril (d'environ 30 %, d'après l'excrétion urinaire) mais une augmentation de l'exposition (d'environ 50 %) par rapport au sujet sain, en raison d'une diminution de la clairance.

### Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale réduit l'élimination du lisinopril (qui est éliminé par les reins) mais ce phénomène ne devient cliniquement significatif que lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min. En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min), l'exposition moyenne a augmenté de 13% seulement, alors qu'elle a été multipliée par 4,5 en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 30 ml/min).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de lisinopril ont diminué en moyenne de 60 %, avec une clairance de dialyse comprise entre 40 et 55 ml/min.

### Insuffisance cardiaque

L'exposition au lisinopril est plus élevée chez l'insuffisant cardiaque que chez le sujet sain (augmentation de l'AUC d'environ 125 %), mais sur la base de l'excrétion urinaire, l'absorption est réduite d'environ 16 % par rapport au sujet sain.

### Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, avec un GFR au-dessus de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Après des doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les pics de concentrations plasmatiques à l'équilibre se sont produits dans les 6 heures, et la quantité absorbée basée sur l'excrétion urinaire était d'environ 28 %. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues chez les adultes.

Dans cette étude, les valeurs de l'AUC et de la  $C_{max}$  chez les enfants ont été consistantes avec celles observées chez les adultes.

#### Patients âgés

Les patients âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'AUC plus élevées (d'environ 60%) par rapport aux patients jeunes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérogénique n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, d'un point de vue de classe provoquent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, pouvant provoquer une mort fœtale ainsi que des anomalies congénitales, touchant en particulier le crâne. Une foetotoxicité, un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'une persistance du canal artériel ont également été rapportés. Ces anomalies de développement seraient en partie dues à une action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine fœtal. Elles sont également en partie liées à l'ischémie, conséquence d'une hypotension chez la mère, ainsi qu'à la diminution du flux sanguin placentaire et à la réduction de l'apport d'oxygène et de nutriments au fœtus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol  
Hydrogénophosphate de calcium dihydraté  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Amidon de maïs  
Amidon pré-gélatinisé  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés de 5 mg : Plaquettes en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 20, 28, 28x1, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400 et 500 comprimés.  
Plaquettes en emballage calendrier en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés,  
Flacon en HDPE de 20, 30, 50, 100 et 400 comprimés.

Comprimés de 10 mg : Plaquettes en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 et 400 comprimés.  
Plaquettes en emballage calendrier en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 28, 56, 84 et 98 comprimés,

Flacon en HDPE de 20, 30, 50, 100 et 400 comprimés.

Comprimés de 20 mg : Plaquettes en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 56x1, 60, 84, 98, 100, 400 et 500 comprimés.

Plaquettes en emballage calendrier en PVC-PVDC/Aluminium ou PVC/Aluminium de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés,

Flacon en HDPE de 20, 30, 50, 100 et 400 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Atnahs Pharma Netherlands B.V.  
Copenhagen Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Danemark

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ZESTRIL-5, 5 mg, comprimés (PVC/Aluminium) :	BE141556
ZESTRIL-10, 10 mg, comprimés (PVC/Aluminium) :	BE237413
ZESTRIL-20, 20 mg, comprimés (PVC/Aluminium) :	BE141671
ZESTRIL-5, 5 mg, comprimés (PVC-PVDC/Aluminium) :	BE396611
ZESTRIL-10, 10 mg, comprimés (PVC-PVDC/Aluminium) :	BE396645
ZESTRIL-20, 20 mg, comprimés (PVC-PVDC/Aluminium) :	BE396672
ZESTRIL-5, 5 mg, comprimés (Flacon en HDPE) :	BE396636
ZESTRIL-10, 10 mg, comprimés (Flacon en HDPE) :	BE396663
ZESTRIL-20, 20 mg, comprimés (Flacon en HDPE) :	BE396697

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

05/05/1988 – 25/07/2011 (5 mg et 20 mg)

17/06/2002 – 25/07/2011 (10 mg)

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

03/2022