

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lisinopril EG 5 mg comprimés
Lisinopril EG 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 5,44 mg (21,78 mg) de lisinopril dihydraté, correspondant à respectivement 5 mg (20 mg) de lisinopril anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Les comprimés de 5 mg sont blancs, ronds, biconvexes, portant d'un côté l'inscription « 5 »; ils sont pourvus d'une barre de cassure des deux côtés.

Les comprimés de 20 mg sont blancs, ronds, biconvexes, portant d'un côté l'inscription « 20 »; ils sont pourvus d'une barre de cassure horizontale et verticale des deux côtés.

Les comprimés de 5 mg peuvent être divisés en doses égales.

Les comprimés de 20 mg peuvent être divisés en quatre parties égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension.

Décompensation cardiaque

Traitement de la décompensation cardiaque symptomatique.

Infarctus du myocarde aigu

Traitement de courte durée (6 semaines) de patients hémodynamiquement stables dans les 24 heures qui suivent un infarctus du myocarde aigu.

Complications rénales chez des patients diabétiques

Traitement de la maladie rénale chez les patients hypertendus souffrant d'un diabète sucré de type 2 et de néphropathie débutante (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le Lisinopril EG doit être pris une fois par jour par voie orale en une seule dose. Comme tous les autres médicaments qui doivent être pris une fois par jour, le Lisinopril EG doit être administré chaque jour à peu près à la même heure. L'absorption de Lisinopril EG comprimés n'est pas influencée par l'alimentation.

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

Placez le comprimé de Lisinopril EG sur une surface dure, la rainure au milieu vers le haut. Exercez avec le pouce une pression sur la partie supérieure et le comprimé se cassera en deux parties égales. Cette information n'est valable que pour la posologie de 5 mg. La posologie supérieure de 20 mg présente une barre de cassure pour diviser le comprimé en 4 parties égales.

Hypertension

Le Lisinopril EG peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments contre l'hypertension (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Dose initiale

Pour les patients souffrant d'hypertension, la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg. Les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement stimulé (notamment, hypertension rénovasculaire, hyponatrémie et/ou hypovolémie, décompensation cardiaque, ou hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la tension suite à la dose initiale. Chez de tels patients, une dose initiale de 2,5 à 5 mg est recommandée et l'initiation du traitement devra se faire sous surveillance médicale. Une dose initiale plus faible s'impose chez des patients présentant des troubles de la fonction rénale (voir tableau 1 ci-dessous).

Dose d'entretien

La dose d'entretien active habituelle est de 20 mg une fois par jour. En général, lorsque l'effet thérapeutique souhaité ne se produit pas au moyen d'une certaine dose dans les 2 à 4 semaines, on peut augmenter par la suite la posologie. La dose maximale utilisée lors d'études cliniques comparatives de longue durée était de 80 mg par jour.

Utilisation chez les enfants hypertensifs âges de 6 à 16 ans

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour chez les patients pesant 20 à <50 kg et de 5 mg une fois par jour chez les patients ≥ 50 kg. La posologie doit être augmentée en fonction de l'individu jusqu'à 20 mg maximum par jour chez les patients pesant 20 à <50 kg, et jusqu'à 40 mg maximum chez les patients ≥ 50 kg. Chez les enfants, les doses supérieures à 0,61 mg/kg (ou dépassant 40 mg) n'ont pas été étudiées chez les enfants (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants souffrant d'une altération de la fonction rénale, une diminution de la dose initiale ou une augmentation de l'intervalle posologique sera prise en considération.

Les patients traités par diurétiques

Après début du traitement par Lisinopril EG, de l'hypotension symptomatique peut se produire. Cela se produit plus souvent chez les patients déjà traités par diurétiques. La prudence est dès lors de mise, étant donné que ces patients peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée. Dans la mesure du possible, il convient d'interrompre le traitement par diurétique deux à trois jours avant d'entamer le traitement par Lisinopril EG. Chez les patients souffrant d'hypertension chez qui l'on ne peut arrêter la prise du diurétique, il faut commencer le traitement par Lisinopril EG avec une dose de 5 mg. La fonction rénale et le taux de potassium plasmatique doivent être contrôlés. La dose suivante de Lisinopril EG doit être adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, la thérapie diurétique peut reprendre (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5).

Adaptation de la dose en cas de troubles de la fonction rénale

La posologie chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale doit être basée sur la clairance de la créatinine, telle qu'indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1 Adaptation de la dose en cas de troubles de la fonction rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale (mg/jour)
Moins de 10 ml/min (y compris les patients sous dialyse)	2,5 mg*
10 à 30 ml/min	2,5 à 5 mg
31 à 80 ml/min	5 à 10 mg

* Le dosage et/ou la fréquence d'administration doi(ven)t être adapté(e)(s) d'après la réponse tensionnelle.

La posologie peut être augmentée jusqu'à ce que la tension soit sous contrôle ou jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

Décompensation cardiaque

Chez les patients souffrant de décompensation cardiaque symptomatique, le Lisinopril EG doit être utilisé en complément des diurétiques et, si nécessaire, des digitaliques ou bêtabloquants. Un traitement par Lisinopril EG peut être commencé par une dose initiale de 2,5 mg une fois par jour. Celle-ci doit être administrée sous surveillance médicale pour déterminer l'effet initial sur la tension. L'augmentation du dosage de Lisinopril EG:

- ne peut être supérieure à 10 mg maximum
- ne peut se faire à des intervalles de moins de 2 semaines
- ne peut excéder la dose la plus élevée tolérée par le patient, avec un maximum de 35 mg une fois par jour

L'adaptation de la dose doit se faire en fonction de la réaction clinique du patient au traitement. Les patients qui présentent un risque élevé d'hypotension symptomatique, notamment les patients souffrant de déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou les patients sous thérapie diurétique importante doivent, dans la mesure du possible, être soignés pour cela avant d'entreprendre le traitement par Lisinopril EG. La fonction rénale et le taux de potassium plasmatique doivent être contrôlés (voir rubrique 4.4).

Infarctus du myocarde aigu

Les patients doivent, le cas échéant, être traités à l'aide du traitement standard indiqué, notamment par thrombolytiques, par aspirines et bêtabloquants. On peut administrer simultanément du trinitrate de glycérine par voie intraveineuse ou transdermique avec du lisinopril.

Dose initiale (3 premiers jours après l'infarctus)

Le traitement par Lisinopril EG doit être instauré dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Lorsque la tension systolique est inférieure à 100 mm Hg, le traitement ne peut pas être commencé. La dose initiale de Lisinopril EG est de 5 mg par voie orale suivie par 5 mg après 24 heures, 10 mg après 48 heures et ensuite 10 mg une fois par jour. Les patients dont la tension systolique est faible (120 mm Hg ou moins) doivent être traités par une dose plus faible, à savoir 2,5 mg par voie orale au début du traitement ou pendant les 3 premiers jours qui suivent l'infarctus (voir rubrique 4.4).

En cas de détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine <80 ml/min), la dose initiale de Lisinopril EG doit être adaptée à la clairance de la créatinine du patient (voir tableau 1).

Dose d'entretien

La dose d'entretien est de 10 mg une fois par jour.

En cas d'hypotension (tension systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg), on peut administrer une dose d'entretien quotidienne de 5 mg, temporairement réduite à 2,5 mg si nécessaire. Si l'hypotension persiste (tension systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), il faudra arrêter le Lisinopril EG.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines et ensuite, le patient doit à nouveau être évalué. Les patients présentant des symptômes de décompensation cardiaque doivent poursuivre le traitement par Lisinopril EG (voir rubrique 4.2).

Complications rénales en cas de diabète sucré

Chez les patients hypertendus atteints d'un diabète sucré de type 2 et de néphropathie débutante, la posologie quotidienne s'élève à 10 mg de Lisinopril EG une fois par jour. Si cela est nécessaire, cette posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour pour obtenir une tension diastolique (mesurée en position assise) inférieure à 90 mm Hg. En cas de détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la dose initiale de Lisinopril EG doit être adaptée à la clairance de la créatinine du patient (voir tableau 1).

Population pédiatrique

L'expérience en matière de l'efficacité et de la sécurité chez les enfants hypertensifs âgés de plus de 6 ans est limitée, mais nulle pour les autres indications (voir rubrique 5.1). Chez les enfants, le lisinopril n'est pas recommandé dans d'autres indications que l'hypertension.

Le lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les enfants souffrant d'une insuffisance rénale sévère (vitesse de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73m²) (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Lors des études cliniques, aucune modification liée à l'âge et relative à l'efficacité ou au profil de sécurité du médicament n'a été trouvée. Lorsque la vieillesse s'accompagne d'une régression de la fonction rénale, il convient de prendre en compte les indications données dans le tableau 1 pour pouvoir établir la dose initiale de Lisinopril EG. Il faut ensuite adapter la dose en fonction de la réponse tensionnelle.

Utilisation chez les patients ayant eu une transplantation rénale

L'expérience concernant l'administration du Lisinopril EG à des patients ayant eu récemment une transplantation rénale est nulle. Un traitement par Lisinopril EG est dès lors déconseillé chez ces patients.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lisinopril ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Antécédents d'angio-oedème lors d'un traitement antérieur par inhibiteur ECA.
- Angio-oedème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).
- L'association de Lisinopril EG à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez des patients atteints d'hypertension non compliquée. Chez les patients qui souffrent d'hypertension et qui prennent du lisinopril, l'hypotension est sans doute plus fréquente si le patient présente une déplétion hydrique, par exemple à la suite d'un traitement par diurétique, s'il suit un régime pauvre en sel, est sous dialyse, a des problèmes de diarrhée ou de vomissements ou s'il est question d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8).

De l'hypotension symptomatique a été rapportée chez des patients atteints de décompensation cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale associée. Ce phénomène est plus fréquent chez les patients atteints d'une forme sévère de décompensation cardiaque comme le reflète la prise de doses élevées de diurétiques de l'anse, qui présentent une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Il convient de suivre attentivement la thérapie de départ et l'adaptation de la dose chez les patients à risque élevé d'hypotension symptomatique. Les mêmes précautions valent pour les patients atteints d'affections cardiaques ischémiques ou d'affections cérébrovasculaires, chez qui une diminution excessive de la tension peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension survient, le patient doit être couché et il convient, si nécessaire, de lui administrer une perfusion de solution physiologique par voie intraveineuse. Une chute de tension temporaire ne constitue pas une contre-indication pour un dosage ultérieur, qui peut habituellement être administré sans problème aussitôt que la tension a augmenté après une expansion volémique.

Chez certains patients présentant une décompensation cardiaque et une tension artérielle normale ou basse, une diminution supplémentaire de la tension systémique peut être évitée avec lisinopril. Il faut s'attendre à cet effet qui ne constitue généralement pas une raison pour interrompre le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose ou l'arrêt du lisinopril peut être nécessaire.

Hypotension artérielle en cas d'infarctus aigu du myocarde

Le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, qui courent le risque d'une dégradation hémodynamique sévère ultérieure après traitement par vasodilatateur. Il s'agit de patients dont la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg ou de patients atteints de choc cardiogénique.

Durant les trois premiers jours suivant l'infarctus, il convient de réduire la dose si la tension systolique est égale ou inférieure à 120 mm Hg. La posologie d'entretien doit être réduite à 5 mg, ou temporairement à 2,5 mg, en cas de tension systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg. Si l'hypotension persiste (tension systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'1 heure), il faut arrêter la prise de lisinopril.

Sténose aortique et de la valvule mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme dans le cas d'autres inhibiteurs de l'ECA, le lisinopril doit être administré avec prudence chez les patients ayant une sténose de la valvule mitrale et une obstruction à la sortie du ventricule gauche, comme la sténose aortique ou la cardiomyopathie hypertrophique.

Troubles de la fonction rénale

En cas de détérioration de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), il convient d'adapter la dose initiale de lisinopril en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir tableau 1 dans la rubrique 4.2) et, ensuite, en fonction de la réaction du patient au traitement. Le contrôle systématique du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale chez ces patients.

Chez des patients atteints de décompensation cardiaque, l'hypotension après le début du traitement par inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une dégradation plus forte de la fonction rénale. Une décompensation rénale aiguë, généralement réversible, a été signalée dans ce cas.

Chez certains patients présentant une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose de l'artère dans le cas où un seul rein fonctionne et qui ont été traités avec des inhibiteurs de l'ECA, on a constaté une augmentation de l'urée dans le sang et de la créatinine sérique, généralement réversibles après interruption du traitement. Cette situation est surtout susceptible de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si, en outre, une hypertension rénovasculaire se produit, il y a risque accru d'hypotension et d'insuffisance rénale sévères. Chez ces patients, le

traitement doit débiter sous contrôle médical strict avec de faibles doses et un titrage méticuleux de la dose. Étant donné qu'un traitement par diurétiques peut contribuer à ce qui vient d'être dit, il convient de l'arrêter et de contrôler la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement à base de lisinopril.

Certains patients hypertensifs sans affection rénovasculaire préexistante évidente ont présenté une augmentation de l'urée dans le sang et de la créatinine sérique, de nature habituellement minime et passagère, surtout lorsque le lisinopril a été administré simultanément avec un diurétique. Ce cas se produit généralement chez les patients présentant une détérioration de la fonction rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou un arrêt du diurétique et/ou du lisinopril peut s'avérer nécessaire.

En cas d'infarctus du myocarde aigu, le traitement à base de lisinopril ne peut pas être commencé chez les patients présentant une détérioration de la fonction rénale, c'est-à-dire chez qui la concentration en créatinine sérique excède 177 micromol/l et/ou chez qui la protéinurie excède 500 mg/24h. Si une détérioration de la fonction rénale se développe pendant le traitement par lisinopril (concentration en créatinine sérique supérieure à 265 micromol/l ou doublement de la valeur antérieure au traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement à base de lisinopril.

Hypersensibilité/Angio-œdème

Des angio-œdèmes du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés rarement chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA, comme le lisinopril. Ceci peut survenir à tout moment de la thérapie. Dans de tels cas, il faut immédiatement arrêter le traitement par lisinopril et il convient de recourir à un traitement et à un contrôle adaptés afin d'être certain que les symptômes ont totalement disparu avant de laisser partir le patient. Même lorsque seul un gonflement de la langue s'est produit, sans problèmes respiratoires, il se peut que ces patients doivent rester longtemps en observation, étant donné que le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes ne suffit pas toujours.

Des cas de décès ont très rarement été signalés à la suite d'un angio-œdème combiné à un angio-œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx ont été atteints, éprouvent probablement une obstruction des voies respiratoires, notamment les patients ayant déjà subi une intervention au niveau des voies respiratoires. Dans de tels cas, il convient de commencer immédiatement un traitement d'urgence. Il peut s'agir de l'administration d'adrénaline et/ou de l'établissement d'une voie respiratoire libre. Il convient de placer le patient sous stricte surveillance médicale jusqu'à ce que les symptômes aient complètement et définitivement disparu.

Les inhibiteurs de l'ECA occasionnent davantage d'angio-œdèmes chez les patients ayant la peau foncée que chez les autres patients.

Les patients dont l'anamnèse fait état d'un angio-œdème non lié à un traitement par inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque plus élevé d'angio-œdème lorsqu'on leur administre un 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 lisinopril. Le traitement par lisinopril 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 anaphylactiques chez les patients traités par hémodialyse

Des réactions anaphylactiques ont été signalées chez des patients qui ont subi une dialyse avec des membranes à débit élevé (par ex. AN 69) et qui ont simultanément été traités avec un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'hypotenseurs.

Réactions anaphylactiques pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Les patients ayant reçu des inhibiteurs de l'ECA pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont eu, dans de rares cas, des réactions anaphylactiques présentant un danger pour leur vie. Ces réactions ont été évitées grâce à une suspension temporaire du traitement par inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Les patients traités par inhibiteurs de l'ECA pendant une thérapie de désensibilisation (par ex. venin d'hyménoptères) ont souffert de réactions anaphylactiques. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque la prise d'inhibiteurs de l'ECA a été arrêtée provisoirement, mais elles se sont de nouveau manifestées après la reprise involontaire du médicament.

Insuffisance hépatique

Des inhibiteurs de l'ECA ont, dans de très rares cas, été associés à un syndrome qui commence par une jaunisse cholestatique et qui évolue en une nécrose du foie se propageant rapidement, menant (parfois) à la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. Les patients traités par lisinopril et atteints d'une jaunisse ou présentant des augmentations importantes des enzymes hépatiques doivent mettre fin au traitement par lisinopril et faire l'objet d'un suivi médical adéquat.

Neutropénie/agranulocytose

De la neutropénie/agranulocytose, de la thrombocytopénie et de l'anémie ont été signalées chez des patients à qui des inhibiteurs de l'ECA avaient été administrés. La neutropénie affecte rarement les patients présentant une fonction rénale normale sans autres facteurs de complication. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt de l'inhibiteur de l'ECA. Le lisinopril doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire du collagène, les patients en cours de thérapie immunosuppressive, les patients suivant un traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou ceux combinant plusieurs de ces facteurs de complication, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans certains cas, n'ont pas réagi à un traitement intensif à base d'antibiotiques. En cas d'utilisation de lisinopril chez ces patients, il est recommandé de contrôler régulièrement le nombre de globules blancs et les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler tout signe d'infection.

Race

Les inhibiteurs de l'ECA occasionnent davantage d'angio-œdèmes chez les patients ayant la peau foncée que chez les autres patients. Comme d'autres inhibiteurs de l'ECA, le lisinopril peut se révéler moins efficace pour la réduction de la tension chez les patients ayant la peau foncée que chez les autres patients, peut-être en raison d'une présence plus élevée de taux de rénine basse au sein de la population hypertensive de la peau foncée.

Toux

La toux a été signalée en cas d'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Elle a comme caractéristique d'être improductive, persistante et de disparaître après l'arrêt du traitement. Il faut considérer la toux causée par un inhibiteur de l'ECA comme une partie du diagnostic différentiel de la toux.

Opération/anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention importante ou pendant une anesthésie par des médicaments entraînant l'hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II après une libération de rénine compensatoire. Si de l'hypotension se produit et qu'elle est due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion du volume.

Kaliémie

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 ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole) 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 qui ont été traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, un contrôle glycémique attentif doit être effectué durant le premier mois du traitement par inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium et du lisinopril n'est en général pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Un traitement avec des inhibiteurs de l'ECA ne sera pas initié au cours d'une grossesse. A moins qu'un traitement continu avec des inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, les patients souhaitant être enceinte devront passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité pour l'utilisation durant la grossesse a été établi. Lorsqu'une grossesse a été diagnostiquée, le traitement aux inhibiteurs de l'ECA sera immédiatement arrêté et un autre traitement initié, si indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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.

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

Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est ajouté au traitement d'un patient à qui l'on administre du lisinopril, l'effet antihypertenseur est généralement renforcé. Les patients déjà traités par des diurétiques, et notamment ceux chez qui le traitement diurétique est récent, peuvent une seule fois présenter une forte chute de tension après administration de lisinopril. Le risque d'hypotension symptomatique pendant le traitement par lisinopril peut être minimisé en arrêtant le diurétique avant l'instauration du traitement par lisinopril (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.2).

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

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

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-oedème (voir rubrique 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments de potassium ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par lisinopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de lisinopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du lisinopril 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.

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 concentrations de lithium sériques et de la toxicité ont été signalées pendant l'administration simultanée de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazides peut augmenter le risque de toxicité du lithium et renforcer la toxicité du lithium déjà amplifiée avec les inhibiteurs de l'ECA. La prise de lisinopril avec du lithium n'est pas recommandée, mais si la combinaison s'avère nécessaire, les taux de lithium dans le sérum doivent être attentivement contrôlés (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), notamment l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/jour

L'administration chronique d'un AINS peut diminuer l'effet antihypertenseur d'un inhibiteur de l'ECA. Les AINS et les inhibiteurs de l'ECA exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie dans le sérum et peuvent entraîner une altération de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Une décompensation rénale aiguë ne se produira que dans de rares cas, surtout chez les patients présentant une fonction rénale altérée, comme les personnes âgées et les patients déshydratés.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris rougeur facial, nausées, vertiges et hypotension, pouvant être très sévères) après l'administration d'or en solution (par exemple, aurothiomalate de sodium) par injection, ont été plus souvent rapportées chez les patients sous traitement par un inhibiteur de l'ECA.

Autres hypotenseurs

La prise simultanée de ces médicaments peut augmenter les effets hypotenseurs du lisinopril. La prise simultanée de trinitrate de glycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs, peut diminuer davantage la tension.

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).

Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Anesthésiants

L'utilisation simultanée de certains anesthésiants, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques et d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une chute plus importante de la tension (voir rubrique 4.4).

Sympathicomimétiques

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

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration simultanée d'inhibiteurs de l'ECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, médicaments hypoglycémiques oraux) peut provoquer un effet de diminution du glucose sanguin plus important, avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble s'être produit davantage pendant les premières semaines du traitement combiné et chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, dérivés nitrés

Le lisinopril peut être administré simultanément à de l'acide acétylsalicylique (en doses cardiologiques), à des thrombolytiques, des bêtabloquants et/ou des dérivés nitrés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

La preuve épidémiologique relative au risque de tératogénicité suite à l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA durant le premier trimestre de la grossesse n'a pas été convaincante; cependant, une légère augmentation du risque ne peut être exclue. A moins qu'un traitement continu avec un inhibiteur de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, les patients souhaitant être enceinte devront passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité pour l'utilisation durant la grossesse a été établi. Lorsqu'une grossesse a été diagnostiquée, le traitement aux inhibiteurs de l'ECA sera immédiatement arrêté et un autre traitement initié, si indiqué.

Chez l'être humain, il est connu que l'exposition à un inhibiteur de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres induit une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification crânienne) et une toxicité néonatale (décompensation rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Au cas où une exposition à un inhibiteur de l'ECA a eu lieu à partir du deuxième trimestre de la grossesse, une échographie de la fonction rénale et du crâne est conseillé. Les nourrissons dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA feront l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Etant donné qu'aucune information n'est disponible sur l'utilisation de Lisinopril EG pendant l'allaitement, Lisinopril EG n'est pas recommandé et d'autres traitements présentant un meilleur

profil de sécurité établi pendant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un enfant prématuré.

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

Lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines, il faut tenir compte du risque occasionnel de vertiges et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant un traitement par lisinopril et d'autres inhibiteurs de l'ECA selon les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

rare: diminutions de l'hémoglobine, diminutions de l'hématocrite

très rare: dépression de la moelle osseuse, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladies auto-immunitaires

Troubles du métabolisme et de la nutrition

très rare: hypoglycémie

Affections du système nerveux et affections psychiatriques

fréquent: vertiges, céphalées

peu fréquent: variations d'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil

rare: confusion mentale

fréquence indéterminée: symptômes de dépression, syncope

Affections cardiaques et vasculaires

fréquent: effets orthostatiques (dont l'hypotension)

peu fréquent: infarctus du myocarde ou ACV, vraisemblablement à la suite d'une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, phénomène de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

fréquent: toux

peu fréquent: rhinite

très rare: bronchospasmes, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile.

Affections gastro-intestinales

fréquent: diarrhée, vomissements

peu fréquent: nausées, douleur abdominale et indigestion

rare: sécheresse buccale

très rare: pancréatite, angio-œdème intestinal, hépatite tant hépatocellulaire que cholestatique, jaunisse et décompensation hépatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

peu fréquent: éruption, prurit, hypersensibilité/œdème angio-neurotique: œdème angio-neurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)

rare: urticaire, alopecie, psoriasis

très rare: sueurs, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané

fréquence indéterminée: un complexe de symptômes a été rapporté, dont éventuellement un ou plusieurs parmi les suivants: fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaire (ANA) positif, taux élevé de sédimentation des globules rouges (vitesse de sédimentation), éosinophilie et leucocytose, éruption, photosensibilité ou autres réactions dermatologiques peuvent se produire

Affections du rein et des voies urinaires

fréquent: troubles des fonctions rénales
rare: urémie, décompensation rénale aiguë
très rare: oligurie/anurie

Affections des organes de reproduction et du sein

peu fréquent: impuissance
rare: gynécomastie

Affections endocriniennes

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

peu fréquent: fatigue, asthénie

Investigations

peu fréquent: augmentations de l'urée sanguine, de la créatinine sérique, des enzymes hépatiques, hyperkaliémie
rare: augmentations de la bilirubine dans le sérum, hyponatrémie

Les données de sécurité issues d'études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré chez les enfants hypertensifs et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez les 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les données relatives au surdosage chez l'homme sont limitées. Les symptômes qui sont associés à un surdosage par des inhibiteurs de l'ECA peuvent être de l'hypotension, un choc circulatoire, une perturbation de l'équilibre électrolytique, une décompensation rénale, de l'hyperventilation, de la tachycardie, des palpitations, de la bradycardie, des vertiges, de l'anxiété et de la toux. Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution de sérum physiologique. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc. Un traitement à l'aide d'une perfusion d'angiotensine II et/ou de catécholamines intraveineuses peut être envisagé, si disponible. Si la prise est récente, il faut prendre des dispositions pour éliminer le lisinopril (par ex. vomissements, lavage d'estomac, administration de substances absorbantes et de sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un traitement par pacemaker est indiqué en cas de bradycardie résistant à la

thérapie. Les fonctions vitales, les électrolytes sériques et les concentrations de créatinine doivent être régulièrement contrôlés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
Code ATC: C09A A03

Le lisinopril est un inhibiteur de la peptidyl-dipeptidase. Le lisinopril inhibe l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, un peptide vasopresseur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par les cortex surrénaux. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution des concentrations de l'angiotensine II, ce qui provoque une diminution de l'activité vasodilatatrice et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Cette dernière peut résulter en une augmentation de la concentration en potassium sérique. Bien que le mécanisme grâce auquel le lisinopril abaisse la tension consiste principalement en une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril réduit également la tension chez des patients hypertendus dont le taux d'activité de rénine est faible. L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine. Le rôle que jouent les taux élevés de bradykinine, un peptide vasodépresseur puissant, dans les effets thérapeutiques du lisinopril reste à élucider.

L'effet du lisinopril sur la mortalité et la morbidité en cas de décompensation cardiaque est étudié en comparant une forte dose (32,5 mg ou 35 mg une fois par jour) à une faible dose (2,5 mg ou 5 mg une fois par jour). Dans une étude menée sur 3164 patients, avec une période de suivi moyenne de 46 mois chez les patients survivants, une forte dose de lisinopril a permis de réduire de 12% le risque de mortalité « all cause » et d'hospitalisations « all cause » combinés ($p = 0.002$) et de réduire le risque de 8% de mortalité all cause et d'hospitalisation cardiovasculaire ($p = 0.036$) par rapport à une faible dose. Il a été fait état de diminutions de risque en ce qui concerne la mortalité all cause (8%; $p = 0.128$) et la mortalité cardiovasculaire (10%; $p = 0.073$). Lors d'une analyse post-hoc, le nombre d'hospitalisations pour décompensations cardiaques a été réduit de 24% ($p = 0.002$) chez des patients qui avaient été traités par lisinopril à fortes doses, par rapport à une dose faible. Les avantages symptomatiques ont été semblables chez les patients qui étaient traités à de fortes et à de faibles doses de lisinopril.

Les résultats de l'étude ont démontré que les profils d'effets indésirables globaux pour les patients traités à de fortes ou de faibles doses de lisinopril étaient semblables tant en nature qu'en quantité. Les effets indésirables prévisibles liés aux inhibiteurs de l'ECA, tels que l'hypotension ou une altération de la fonction rénale, étaient à traiter et n'ont entraîné que rarement l'arrêt du traitement. La toux a été moins fréquente chez les patients qui étaient traités par fortes doses de lisinopril que chez ceux traités par faibles doses.

Dans l'étude GISSI-3 comparant, selon un plan factoriel 2 x 2, les effets du lisinopril et du trinitrate de glycérine administrés seuls ou en association pendant 6 semaines par rapport à un groupe contrôle de 19394 patients à qui le traitement avait été administré dans les 24 heures suivant un infarctus aigu du myocarde, le lisinopril a entraîné une diminution statistiquement significative de la mortalité de 11%, par rapport au groupe de contrôle ($2p = 0,03$). La réduction des risques observée sous trinitrate de glycérine n'a pas été significative, mais l'association de lisinopril et de trinitrate de glycérine a permis une diminution significative des risques de mortalité de 17%, par rapport au groupe de contrôle ($2p = 0.02$). Dans les sous-groupes des patients âgés (âge > 70 ans) et des femmes, définis au préalable comme des patients à haut risque de mortalité, un bénéfice significatif a été observé sur un critère combiné de mortalité et de fonction cardiaque. De même, chez tous les patients, y compris les groupes à haut risque, un bénéfice significatif au bout de 6 mois a été observé pour ceux qui étaient traités par lisinopril ou

par lisinopril et trinitrate de glycérine durant 6 semaines: l'effet préventif du lisinopril a ainsi été démontré. Comme l'on pouvait s'y attendre pour tout traitement vasodilatateur, une augmentation des incidences d'hypotension et de troubles de la fonction rénale a été associée au traitement par lisinopril, mais sans élévation proportionnelle de la mortalité.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a comparé le lisinopril à un antagoniste calcique chez 335 patients hypertensifs souffrant de diabète sucré de type 2 avec début de néphropathie caractérisée par une micro-albuminurie. 10 mg à 20 mg de lisinopril pris une fois par jour durant 12 mois ont diminué la tension systolique/diastolique de 13/10 mm Hg et ont entraîné une diminution de l'albuminurie de 40%. Comparé à l'antagoniste calcique, qui a provoqué une diminution comparable de la tension, les patients traités par lisinopril ont montré une réduction significativement plus importante de la vitesse d'excrétion de l'albuminurie. Ceci confirme que le lisinopril, de par ses propriétés inhibitrices de l'ECA, réduit la micro-albuminurie par action directe sur les tissus rénaux, en plus de son effet hypotenseur.

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

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 ARAII 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.

Lors d'une étude clinique impliquant 115 enfants souffrant d'hypertension, âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg recevaient soit 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients pesant 50 kg ou plus recevaient soit 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril une fois par jour. Après deux semaines, le lisinopril administré une fois par jour a baissé la pression sanguine la plus faible d'une manière dose-dépendante avec une efficacité antihypertensive cohérente démontrée à des doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé lors d'une phase d'arrêt, au cours de laquelle la pression diastolique augmentait d'environ 9 mm Hg de plus chez les patients randomisés au placebo que chez les patients randomisés aux doses modérées et élevées de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant de lisinopril était cohérent dans différents sous-groupes démographiques: âge, échelle de Tanner, genre et race.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Le pic de concentration plasmatique de lisinopril est atteint dans les sept heures environ après prise orale, malgré une légère tendance à un petit allongement dans le temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration plasmatique chez les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde. La quantité moyenne de lisinopril absorbée, calculée sur la base de l'excrétion urinaire, représente environ 25% de la dose administrée, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60% dans la gamme des doses étudiée (5 à 80 mg). La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16% chez les patients souffrant de décompensation cardiaque. L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution

Le lisinopril ne semble pas se lier aux protéines plasmatiques, excepté à l'ECA circulant. Des études chez le rat montrent que le lisinopril traverse peu la barrière hémato-encéphalique.

Élimination

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est totalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Après administration de plusieurs doses, le lisinopril a une demi-vie d'accumulation effective de 12,6 heures. La clairance du lisinopril chez les sujets sains est d'environ 50 ml/min. Les concentrations plasmatiques en décroissance comportent une phase terminale prolongée, qui ne contribue pas à l'accumulation du produit. Cette phase terminale traduit probablement une saturation de la liaison à l'ECA et n'est pas proportionnelle à la dose.

Insuffisance hépatique

Une altération de la fonction hépatique chez les 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 à des sujets sains, 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 cette diminution ne devient cliniquement significative 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 de 30 à 80 ml/min), l'AUC augmente de seulement 13%, alors qu'une multiplication par quatre, voire cinq (dans l'AUC moyenne), a été rapportée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 5 à 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.

Décompensation cardiaque

L'exposition au lisinopril est plus élevée chez les patients souffrant de décompensation cardiaque que chez les sujets sains (augmentation de l'AUC de 125% en moyenne), mais sur la base des valeurs de lisinopril contenues dans les urines, l'absorption est réduite d'environ 16% par rapport aux sujets sains.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique de lisinopril a été étudié chez 29 enfants hypertensifs âgés de 6 à 16 ans, avec une vitesse de filtration glomérulaire supérieure à 30 ml/min/1,73 m². Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les pics de concentration plasmatique du lisinopril à l'état d'équilibre ont eu lieu dans les 6 heures, et le volume d'absorption basé sur la quantité

retrouvée dans les urines était d'environ 28 %. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues précédemment chez les adultes.

Lors de cette étude, les valeurs ASC et C_{\max} chez les enfants correspondaient à celles observées chez les adultes.

Sujets âgés

Les patients âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'AUC plus élevées dans la courbe de concentration plasmatique (augmentation d'environ 60%) par rapport aux jeunes patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique, basées sur des études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Les inhibiteurs de l'ECA 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 observés. Ces anomalies de développement seraient en partie dues à une action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine fœtal et aussi en partie liées à l'ischémie, conséquence d'une hypotension chez la mère, ainsi qu'à la diminution du flux sanguin foeto-placentaire et à la réduction de l'apport d'oxygène/de nutriments au fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Amidon de maïs
Mannitol (E421)
Amidon de maïs prégélatinisé

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Plaquette en PVC/PVDC/Al avec
14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1.000 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 MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lisinopril EG 5 mg comprimés: BE228225
Lisinopril EG 20 mg comprimés: BE228234

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 08/10/2001
Date de dernier renouvellement: 29/07/2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2023