

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisinopril Teva 5 mg comprimés
Lisinopril Teva 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de lisinopril (sous forme dihydratée).
Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril (sous forme dihydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé
Comprimés blancs et ovales, portant l'inscription "LSN 5" d'un côté et une barre de cassure de l'autre.
Comprimés blancs et ovales, portant l'inscription "LSN 20" d'un côté et une barre de cassure de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Infarctus aigu du myocarde

Traitement de courte durée (6 semaines) des patients stables du point de vue hémodynamique dans les 24 heures suivant un infarctus aigu du myocarde.

Complications rénales associées au diabète

Traitement de la néphropathie, chez les patients hypertendus présentant un diabète de type 2 et une néphropathie débutante (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Il faut déterminer la posologie de manière individuelle, en fonction du profil du patient et de sa réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4).

Hypertension

On peut utiliser lisinopril en monothérapie ou en association avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

Posologie initiale

Chez les patients hypertendus, on recommande habituellement une posologie initiale de 10 mg. Chez les patients ayant un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé (en particulier, en cas d'hypertension vasculaire rénale, de déplétion sodée et/ou volémique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère), une chute excessive de la tension sanguine peut survenir, suite à l'administration de la dose initiale. Chez ces patients, il est conseillé d'utiliser une dose initiale de 2,5 à 5 mg et il faut instaurer le traitement sous contrôle médical. En cas d'altération de la fonction rénale, il faut utiliser une posologie initiale plus faible (voir table 1, ci-dessous).

Posologie d'entretien

Habituellement, la posologie efficace d'entretien est de 20 mg, une fois par jour. Généralement, lorsqu'une dose ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité dans les 2 à 4 semaines, on peut augmenter davantage la posologie. Au cours d'études cliniques comparatives de long terme, la posologie maximale utilisée était de 80 mg par jour.

Patients traités par diurétiques

Après l'instauration du traitement par lisinopril, une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier chez les patients déjà traités par diurétiques. Par conséquent, la prudence est de rigueur, car ces patients peuvent présenter une déplétion volémique et/ou sodée. Si possible, il faut interrompre l'administration du diurétique deux à trois jours avant d'instaurer le traitement par lisinopril. Chez les patients hypertendus ne pouvant pas interrompre la prise du diurétique, il faut débiter le traitement par lisinopril au moyen d'une dose de 5 mg. Il faut également contrôler la fonction rénale et la kaliémie. Il faut adapter la posologie ultérieure de lisinopril en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, on peut reprendre la thérapie diurétique (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, il faut adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine, comme indiqué dans la table 1.

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

*Il faut adapter la posologie et/ou la fréquence d'administration en fonction de la réponse tensionnelle.

On peut augmenter la posologie jusqu'à l'obtention du contrôle de la tension sanguine, ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg par jour.

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

La posologie 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 ayant un poids \geq 50 kg. Adapter la posologie de manière individuelle jusqu'à maximum 20 mg par jour chez les patients pesant 20 à < 50 kg et jusqu'à maximum 40 mg chez les patients ayant un poids \geq 50 kg. Les posologies supérieures à 0,61 mg/kg (ou supérieures à 40 mg) n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants ayant une altération de la fonction rénale, envisager l'utilisation d'une posologie initiale plus faible ou un allongement de l'intervalle entre les prises.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque symptomatique, il faut utiliser lisinopril en complément d'une thérapie par diurétiques, et si cela s'avère indiqué, par digitaliques ou bêtabloquants. On peut instaurer le traitement par lisinopril au moyen d'une posologie initiale de 2,5 mg, une fois par jour. L'administration doit s'effectuer sous contrôle médical, afin déterminer l'effet initial exercé sur la tension sanguine. Il faut augmenter la posologie de lisinopril :

- En cas d'augmentation de maximum 10 mg.
- En cas d'intervalles de minimum 2 semaines.
- Jusqu'à l'obtention de la posologie la plus élevée tolérée par le patient, avec une dose maximale de 35 mg, une fois par jour.

Il faut adapter la posologie en fonction de la réponse clinique individuelle du patient.

Avant de les traiter par lisinopril, il faut donc, si possible, corriger les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique, tels que les patients ayant une déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, les patients ayant une hypovolémie ou ceux subissant une thérapie diurétique intensive. Il faut également contrôler la fonction rénale et la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Infarctus aigu du myocarde

Si cela s'avère indiqué, il faut traiter les patients au moyen de la thérapie standard adéquate, telle que : médicaments antithrombotiques, aspirine et bêtabloquants. On peut associer la nitroglycérine (par voie intraveineuse ou transdermique) au lisinopril.

Posologie initiale (pendant les 3 premiers jours suivant l'infarctus)

Il faut instaurer le traitement par lisinopril dans les 24 heures suivant l'apparition des plaintes. Lorsque la tension sanguine systolique est inférieure à 100 mm Hg, il ne faut pas débiter le traitement. La première dose de lisinopril est de 5 mg (par voie orale). Ensuite, la dose est de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures, puis de 10 mg une fois par jour. Chez les patients ayant une tension sanguine systolique faible (égale ou inférieure à 120 mm Hg), il faut administrer une faible posologie de 2,5 mg (par voie orale) lors de l'instauration du traitement ou pendant les 3 premiers jours suivant l'infarctus (voir rubrique 4.4).

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), il faut adapter la posologie initiale de lisinopril en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir table 1).

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg, une fois par jour. En cas d'hypotension (tension sanguine systolique égale ou inférieure à 100 mm Hg), on peut administrer une posologie d'entretien de 5 mg par jour, avec des réductions temporaires de 2,5 mg si cela s'avère nécessaire. En cas d'hypotension persistante (tension sanguine systolique inférieure à 90 mm Hg, pendant plus d'une heure), il faut arrêter le traitement par lisinopril.

Il faut poursuivre le traitement pendant 6 semaines, puis évaluer à nouveau le patient. Les patients développant des symptômes d'insuffisance cardiaque doivent poursuivre le traitement par lisinopril (voir rubrique 4.2).

Complications rénales associées au diabète

Chez les patients hypertendus présentant un diabète de type 2 et une néphropathie débutante, la dose est de 10 mg de lisinopril, une fois par jour. Si nécessaire, afin d'obtenir une tension sanguine diastolique (mesurée en position assise) inférieure à 90 mm Hg, on peut augmenter cette dose jusqu'à 20 mg une fois par jour.

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), il faut adapter la posologie initiale de lisinopril en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir table 1).

Population pédiatrique

L'expérience est limitée concernant l'efficacité et la sécurité chez les enfants hypertendus de moins de 6 ans, mais il n'existe aucune expérience pour les autres indications (voir rubrique 5.1). L'utilisation de lisinopril est déconseillée chez les enfants pour d'autres indications que l'hypertension.

L'utilisation de lisinopril est déconseillée chez les enfants de moins de 6 ans, ou chez les enfants ayant des troubles sévères de la fonction rénale (GFR < 30 ml/min/1,73m²) (voir rubrique 5.2).

Les patients âgés

Lors d'études cliniques, on n'a mis en évidence aucune différence liée à l'âge, concernant l'efficacité ou le profil de sécurité de ce médicament. Chez un patient ayant un âge avancé et une altération de la fonction rénale, il faut tenir compte des directives indiquées dans la table 1, afin de pouvoir déterminer la dose initiale de lisinopril. Il faut ensuite adapter la posologie en fonction de la réponse tensionnelle.

Les patients ayant subi une transplantation rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'administration de lisinopril à des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le traitement par lisinopril est donc déconseillé.

Mode d'administration

Il faut prendre lisinopril par voie orale, une fois par jour. Comme avec tous les autres médicaments pris une fois par jour, Lisinopril Teva devrait être pris toujours environ au même moment de la journée. La prise de nourriture n'influence pas l'absorption du lisinopril.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angio-œdème lors d'un traitement antérieur par un IECA.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Second ou troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de lisinopril 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

Chez les patients présentant une hypertension non compliquée, on observe rarement la survenue d'une hypotension symptomatique. Chez les patients hypertendus traités par lisinopril, l'hypotension sera plus probable si le patient présente une déplétion volémique (par exemple, comme en cas de traitement diurétique, de régime pauvre en sel, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements), ou s'il s'agit d'une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale, on observe également la survenue d'une hypotension symptomatique. Chez les patients ayant une forme plus sévère d'insuffisance cardiaque (comme en cas d'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, d'hyponatrémie ou d'altération de la

fonction rénale), le risque d'hypotension s'accroît. Au début du traitement et lors d'une adaptation de la posologie, il faut contrôler étroitement les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique. Des considérations similaires valent également chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une affection vasculaire cérébrale, chez qui une réduction excessive de la tension sanguine peut donner lieu à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, il faut allonger le patient sur le dos et si nécessaire, il faut lui administrer une perfusion intraveineuse de solution physiologique saline. Une réduction transitoire de la tension sanguine ne constitue pas une contre-indication à l'administration de doses supplémentaires : dès la restauration de la tension sanguine par expansion volémique, on peut généralement les administrer sans problèmes.

Chez certains patients ayant une insuffisance cardiaque et une tension sanguine normale ou faible, on peut prévenir une réduction supplémentaire de la tension sanguine systémique par l'administration de lisinopril. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'interruption du traitement. Lorsque l'hypotension devient symptomatique, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement par lisinopril.

Hypotension en cas d'infarctus aigu du myocarde

Il ne faut pas instaurer un traitement par lisinopril chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde et présentant un risque de dégradation hémodynamique complémentaire suite à un traitement vasodilatateur, c'est-à-dire chez les patients ayant une tension sanguine systolique égale ou inférieure à 100 mm Hg ou présentant un choc cardiogénique. Au cours des trois premiers jours suivant l'infarctus, il faut réduire la posologie lorsque la tension sanguine systolique est égale ou inférieure à 120 mm Hg. Lorsqu'elle est égale ou inférieure à 100 mm Hg, il faut réduire les doses d'entretien à 5 mg, ou temporairement à 2,5 mg. En cas d'hypotension persistante (tension sanguine systolique inférieure à 90 mm Hg, pendant plus d'une heure), il faut interrompre le traitement par lisinopril.

Sténose des valves aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme c'est le cas avec d'autres IECA, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre lisinopril aux patients présentant une sténose de la valve mitrale et un obstacle à l'éjection du ventricule gauche, tel qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Troubles de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), il faut adapter la posologie initiale de lisinopril en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir table 1, rubrique 4.2) et de sa réponse thérapeutique. Chez ces patients, la pratique médicale courante inclut un contrôle régulier des taux de potassium et de créatinine.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension survenant après le début du traitement par IECA peut donner lieu à une dégradation complémentaire de la fonction rénale. Dans ce cas, on mentionne une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible.

Chez certains patients traités par IECA et présentant une sténose bilatérale des artères rénales, ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique, on observe une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Cet effet s'observe surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Lorsqu'une hypertension vasculaire rénale survient également, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, il faut instaurer le traitement sous contrôle médical étroit, au moyen de faibles doses, et effectuer une titration précise de la dose. Le traitement par diurétiques pouvant contribuer à l'effet mentionné ci-dessus, il faut arrêter ce traitement et contrôler la fonction rénale au cours des premières semaines du traitement par lisinopril.

Chez certains patients hypertendus n'ayant aucune pathologie vasculaire rénale préalable, une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, habituellement faible et de nature transitoire, peut survenir, notamment en cas d'administration concomitante de lisinopril et d'un diurétique. Cet effet est plus probable chez les patients ayant une altération rénale préalable. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie et/ou d'interrompre le traitement par diurétique et/ou lisinopril.

En cas d'infarctus aigu du myocarde, il ne faut pas instaurer le traitement par lisinopril chez les patients présentant des signes d'altération de la fonction rénale (créatinémie supérieure à 177 micromole/l et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/heure). Lorsqu'une altération rénale survient au cours du traitement par lisinopril (créatinémie supérieure à 265 micromole/l ou doublement de la valeur initiale, mesurée avant le début du traitement), le médecin doit envisager d'interrompre le traitement par lisinopril.

Hypersensibilité / angio-œdème

Chez les patients traités par un IECA tel que lisinopril, on a rarement rapporté un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx, pouvant survenir à tout moment du traitement. Dans ce cas, il faut arrêter immédiatement le traitement par lisinopril, instaurer un traitement adéquat et contrôler l'état du patient, afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de le laisser partir. Même en cas de gonflement isolé de la langue et en l'absence de problèmes respiratoires, les patients peuvent nécessiter une observation de longue durée, si le traitement par histamine et corticostéroïdes ne semble pas suffisant.

Très rarement, on a rapporté des décès consécutifs à un angio-œdème du larynx ou de la langue. Les patients dont la langue, la glotte ou le larynx sont impliqués présentent probablement une obstruction des voies respiratoires, notamment ceux ayant subi une chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, il faut immédiatement instaurer une thérapie d'urgence : administration d'adrénaline et/ou libération des voies respiratoires. Il faut garder le patient sous contrôle médical étroit, jusqu'à la disparition complète et persistante des symptômes.

Les IECA induisent plus souvent un angio-œdème chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé au traitement par IECA peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème, en cas de traitement par IECA (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 hémodialysés

Chez les patients dialysés par membranes à 'haut débit' (par ex., AN 69) et traités simultanément par un IECA, on rapporte la survenue de réactions anaphylactiques. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur.

Réactions anaphylactiques survenant au cours d'une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL aphérèse)

Rarement, les patients traités par IECA au cours d'une LDL aphérèse par dextrane sulfate ont développé des réactions anaphylactiques potentiellement fatales. On évitait la survenue de ces réactions en interrompant temporairement le traitement par IECA avant l'aphérèse.

Désensibilisation

Au cours d'un traitement de désensibilisation (par ex., au venin d'hyménoptère), des patients traités par IECA ont développé des réactions anaphylactiques sévères. Chez ces patients, on évitait la survenue de ces réactions en interrompant temporairement le traitement par IECA, mais elles réapparaissaient lors d'une nouvelle exposition involontaire.

Insuffisance hépatique

Très rarement, on a associé les IECA à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite, et évoluant vers une nécrose rapide et étendue et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome est inconnu. Chez les patients traités par lisinopril et développant un ictère ou une augmentation évidente des enzymes hépatiques, il faut arrêter le traitement par lisinopril et administrer les soins médicaux adéquats.

Neutropénie / agranulocytose

Chez les patients traités par IECA, on rapporte une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et ne présentant aucune autre complication, une neutropénie survient rarement. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement par IECA. Il faut être extrêmement prudent lorsqu'on utilise lisinopril chez les patients atteints de collagénose vasculaire ou traités par une thérapie immunosuppressive, par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de complication, notamment en cas d'altération préalable de la fonction rénale. Parmi ces patients, certains ont développé des infections sévères, ne répondant pas toujours à une antibiothérapie intensive. Lorsqu'on utilise lisinopril chez ces patients, il est conseillé de contrôler régulièrement le nombre de globules blancs, et il faut les informer qu'ils doivent mentionner tout signe d'infection.

Race

Les IECA induisent plus souvent un angio-œdème chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Comme c'est le cas avec d'autres IECA, l'effet hypotenseur du lisinopril peut s'avérer moins efficace chez les patients de race noire, que chez les patients d'autres races, probablement par la présence plus élevée de taux faibles de rénine au sein de la population noire hypertendue.

Toux

Suite à l'utilisation d'IECA, on rapporte la survenue d'une toux. De manière caractéristique, cette toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. Dans le diagnostic différentiel de la toux, il faut donc envisager la toux induite par l'administration d'un IECA.

Chirurgie / anesthésie

Chez les patients subissant une chirurgie majeure ou une anesthésie au moyen de produits induisant une hypotension, lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la sécrétion compensatoire de rénine. En cas d'hypotension attribuable à ce mécanisme, on peut la corriger par expansion volémique.

Kaliémie

Chez certains patients traités par IECA (incluant lisinopril), on observe une augmentation de la kaliémie. Les patients présentant un risque accru d'hyperkaliémie sont ceux atteints d'une insuffisance rénale ou d'un diabète, hypoaldostéronisme.

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 et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, de l'héparine, du triméthoprimé ou du cotrimoxazole (association triméthoprimé/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).

Lorsqu'une association aux substances mentionnées ci-dessus s'avère nécessaire, il est recommandé de contrôler régulièrement la kaliémie (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, il faut contrôler étroitement la glycémie pendant le premier mois de traitement par IECA (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association du lithium au lisinopril est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement

On ne peut pas instaurer un traitement par IECA pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite du traitement par IECA s'avère nécessaire, les patientes souhaitant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi en cas d'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et il faut éventuellement débuter une thérapie alternative (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation de lisinopril est déconseillée pendant l'allaitement.

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'interaction

Agents antihypertenseurs

Quand Lisinopril Teva 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 rénineangiotensine- 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-oedème (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'on traite simultanément un patient par lisinopril et un diurétique, l'effet antihypertenseur se renforce généralement.

Chez les patients déjà traités par diurétiques (et notamment ceux chez qui l'on a récemment instauré le traitement diurétique), une forte réduction de la tension sanguine peut survenir. En cas d'administration de lisinopril, on peut réduire le risque d'hypotension symptomatique en arrêtant le traitement diurétique avant de débiter le traitement par lisinopril (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques 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 lisinopril. 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. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de lisinopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, 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 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

Au cours d'une administration concomitante de lithium et d'IECA, on mentionne une augmentation réversible des concentrations sériques de lithium et une toxicité. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazides peut accroître le risque de toxicité du lithium et renforcer la toxicité du lithium, déjà accrue par les IECA. L'utilisation concomitante de lisinopril et de lithium est déconseillée, mais lorsque cette

association s'avère nécessaire, il faut contrôler soigneusement les taux sériques de lithium (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique ≥ 3 g/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.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant une rougeur, des nausées, des étourdissements et une hypotension, pouvant s'avérer très sévères) ont été rapportées plus fréquemment après l'administration d'or injectable (par exemple, aurothiomalate de sodium) chez des patients recevant une thérapie par IECA.

Antidépresseurs tricycliques / neuroleptiques / anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains médicaments anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et de neuroleptiques avec des IECA peut donner lieu à une réduction supplémentaire de la tension sanguine (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IECA.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, médicaments hypoglycémiant oraux) peut renforcer l'effet hypoglycémiant, et donc le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus probable au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, dérivés nitrés

On peut associer lisinopril à l'acide acétylsalicylique (aux posologies cardiologiques), aux thrombolytiques, aux bêtabloquants et/ou aux dérivés nitrés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'IECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques ne sont pas concluantes concernant le risque de tératogénéité suite à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Sauf si l'on estime qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par IECA, une patiente tentant de devenir enceinte doit passer à un autre traitement antihypertenseur

ayant un profil de sécurité établi en cas d'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

L'exposition à un IECA pendant les second et troisième trimestres de la grossesse est toxique pour le fœtus humain (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et toxique pour le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Si une exposition à un IECA devait survenir pendant le second trimestre de la grossesse, il est conseillé d'effectuer une échographie de contrôle de la fonction rénale et du crâne. Il faut surveiller étroitement un nouveau-né dont la mère a utilisé un IECA, afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de lisinopril pendant l'allaitement, il est déconseillé de l'utiliser pendant cette période. Il est préférable d'administrer un autre traitement ayant un profil de sécurité mieux établi pendant la période d'allaitement, surtout s'il s'agit d'un enfant nouveau-né ou 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 de l'éventuelle survenue de vertiges et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Au cours du traitement par lisinopril et par d'autres IECA, on observe et on rapporte les effets indésirables suivants, 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 du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite.
Très rare : dépression de la moelle osseuse, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladies auto-immunes

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Affections endocriniennes

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : hypoglycémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : troubles de l'humeur, hallucinations
Rare : confusion mentale
Fréquence indéterminée : symptômes dépressifs

Affections du système nerveux

Fréquent : vertiges, céphalées
Peu fréquent : paresthésies, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil, accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4)
Rare : troubles olfactifs
Fréquence indéterminée : syncope

Affections cardiaques

Peu fréquent : infarctus du myocarde, éventuellement consécutif à une hypotension excessive chez les patients présentant un risque élevé (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie

Affections vasculaires

Fréquent : troubles orthostatiques (dont hypotension)
Peu fréquent : syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux
Peu fréquent : rhinite
Très rare : bronchospasmes, sinusite, alvéolite allergique / pneumonie à éosinophiles

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, ictère, insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption, prurit
Rare : hypersensibilité / œdème angioneurotique, œdème angioneurotique du visage, des extrémités, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4), urticaire, alopecie, psoriasis
Très rare : sueurs, pemphigus, nécro-épidermolyse toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané

On mentionne un syndrome, pouvant se composer d'un ou de plusieurs effets indésirables suivants : fièvre, vasculite, myalgies, arthralgies/arthritis, anticorps antinucléaires positifs (ANA), augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges (ESR), éosinophilie et leucocytose, éruption, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : altération de la fonction rénale
Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë
Très rare : oligurie/anurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance
Rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : fatigue, faiblesse

Investigations

Peu fréquent : augmentation des taux sanguins d'urée, de la créatinémie, des enzymes hépatiques, hyperkaliémie

Rare : augmentation des taux sériques de bilirubine, hyponatrémie

Population pédiatrique

Les données de sécurité issues d'études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré par les enfants atteints d'hypertension et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est similaire 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet :

www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Chez l'être humain, on ne dispose que de données limitées concernant un surdosage. Les symptômes éventuels associés à un surdosage en IECA sont : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

En cas de surdosage, le traitement recommandé consiste en une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique saline. En cas d'hypotension, il faut placer le patient en position de choc. Si l'on en dispose, on peut envisager l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie intraveineuse. Si la prise est récente, prendre alors des mesures visant à éliminer le lisinopril (telles que : vomissements, lavage gastrique, administration de substances absorbantes et de sulfate de sodium). On peut éliminer lisinopril de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). En cas de bradycardie rebelle au traitement, le placement d'un pacemaker est indiqué. Il faut contrôler régulièrement l'état général, ainsi que les concentrations sériques d'électrolytes et de créatinine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le lisinopril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice. Au niveau de la corticosurrénale, l'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone. L'inhibition de l'ECA provoque une réduction des concentrations d'angiotensine II, ce qui induit une diminution de l'activité vasoconstrictrice et de la sécrétion d'aldostérone. La diminution des taux d'aldostérone peut donner lieu à une augmentation des concentrations sériques de potassium.

Effets pharmacodynamiques

Même si l'on suppose que la suppression primaire du système rénine-aldostérone constitue le mécanisme permettant au lisinopril de réduire la tension sanguine, il exerce même un effet hypotenseur chez les patients ayant une hypertension avec taux faibles de rénine. L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme dégradant la bradykinine. Il faut encore éclaircir le rôle potentiel joué par les taux accrus de bradykinine, un peptide possédant une activité vasodilatatrice puissante, au niveau des effets thérapeutiques du lisinopril.

Efficacité et sécurité cliniques

En cas d'insuffisance cardiaque, l'effet du lisinopril sur la mortalité et la morbidité a été étudié, en comparant l'effet d'une forte dose (32,5 mg ou 35 mg, une fois par jour) et d'une faible dose (2,5 mg ou 5 mg, une fois par jour). Lors d'une étude suivant 3164 patients au cours d'une période médiane de 46 mois (chez les patients survivants), l'utilisation d'une forte dose de lisinopril induisait une réduction du risque de 12 % pour le critère d'évaluation combiné 'mortalité de toutes causes / hospitalisation de toutes causes' ($p = 0,002$), ainsi qu'une réduction du risque de 8 % pour le critère 'mortalité de toutes causes / hospitalisation de cause cardiovasculaire' ($p = 0,036$), par rapport à une faible posologie. On a observé une réduction du risque de mortalité de toutes causes (8 % ; $p = 0,128$) et de mortalité cardiovasculaire (10 % ; $p = 0,073$). Lors d'une analyse post-hoc, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque diminuait de 24 % ($p = 0,002$) chez les patients traités par de fortes doses de lisinopril, par rapport à ceux recevant une faible dose. Les bénéfices symptomatiques étaient semblables chez les patients traités par de fortes et de faibles doses de lisinopril.

Les résultats de l'étude ont mis en évidence que chez les patients traités par de fortes ou de faibles posologies de lisinopril, le profil général d'effets indésirables était comparable, tant au niveau de la nature de ces effets que de leur fréquence. Les effets indésirables prévisibles associés à l'utilisation d'IECA (tels que, hypotension ou altération de la fonction rénale) étaient traitables et menaient rarement à l'arrêt du traitement. Par rapport aux patients recevant de faibles doses, la toux était moins fréquente chez les patients traités par une forte dose de lisinopril.

Au cours de l'étude GISSI-3, utilisant un projet facultaire 2 x 2 afin de comparer les effets du lisinopril et de la nitroglycérine, administrés en monothérapie ou en association pendant 6 semaines, avec ceux du contrôle, chez 19394 patients traités dans les 24 heures suivant un infarctus aigu du myocarde, lisinopril induisait une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 17 %, par rapport au groupe contrôle ($2p = 0,03$). Avec la nitroglycérine, la réduction du risque n'était pas significative, mais l'association lisinopril / nitroglycérine induisait une réduction significative du risque de mortalité de 11 %, par rapport au groupe contrôle ($2p = 0,02$). Au niveau des sous-groupes de patients âgés (âge >70 ans) et de femmes, définis au préalable comme étant des patients à haut risque de mortalité, on a observé un avantage significatif pour le critère d'évaluation combiné 'mortalité/fonction cardiovasculaire'. Chez tous les patients, y compris au sein des groupes à haut risque, à 6 mois également, le critère d'évaluation combiné a mis en évidence un avantage significatif chez les patients traités par lisinopril ou lisinopril et nitroglycérine pendant 6 mois, et on a donc démontré un effet préventif du lisinopril. Comme on peut le prévoir avec tout traitement vasodilatateur, on a observé une augmentation des incidences d'hypotension et de troubles de la fonction rénale, associée au traitement par lisinopril, mais cette augmentation n'était pas associée à une augmentation proportionnelle de la mortalité.

Lors d'une étude randomisée et multicentrique, réalisée en double aveugle et comparant lisinopril à un antagoniste du calcium chez 335 patients hypertendus, présentant un diabète de type 2 et une néphropathie débutante caractérisée par une micro-albuminurie, lisinopril (10 mg à 20 mg, une fois par jour, pendant 12 mois) diminuait la tension sanguine systolique de 13/10 mm Hg et l'élimination urinaire d'albumine de 40 %. Lorsqu'on comparait lisinopril à l'antagoniste du calcium, qui induit une baisse

similaire de la tension sanguine, les patients traités par lisinopril présentaient une réduction significativement plus importante de la vitesse d'excrétion de l'albumine urinaire. On fournit ainsi la preuve qu'en plus de son effet hypotenseur, l'action inhibitrice du lisinopril sur l'ECA réduit également la micro-albuminurie, par un mécanisme direct sur les tissus du rein.

Le traitement par lisinopril n'exerce aucun effet sur le contrôle glycémique, comme démontré par l'absence d'effet significatif sur les valeurs d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}).

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 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.

Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique réalisée chez 115 enfants âgés de 6 à 16 ans et atteints d'hypertension, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients pesant 50 kg ou plus ont reçu 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril une fois par jour. Après 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour a induit une diminution dose-dépendante de la tension artérielle, tandis qu'une efficacité anti-hypertensive constante a été démontrée pour les posologies supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé au cours d'une phase durant laquelle le médicament n'a pas été administré ; durant cette période, la tension artérielle diastolique a augmenté d'environ 9 mm Hg de plus chez les patients ayant été randomisés pour recevoir le placebo que chez les patients ayant été randomisés pour recevoir les doses moyennes et élevées de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril était constant entre les différents sous-groupes démographiques définis selon l'âge, le score de Tanner, le sexe et la race.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Après administration orale de lisinopril, les concentrations sériques maximales s'observaient environ dans les sept heures. Cependant, chez les patients ayant un infarctus aigu du myocarde, le délai nécessaire à l'obtention de ces concentrations sériques maximales tendait à s'allonger légèrement. En fonction de la récupération rénale et pour l'intervalle de dose étudié (5-80 mg), le degré moyen d'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60 %. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la biodisponibilité absolue diminue d'environ 16 %. La prise de nourriture n'influence pas l'absorption du lisinopril.

Distribution

Hormis à l'ECA circulante, le lisinopril ne semble pas se lier aux protéines plasmatiques. Des études réalisées chez le rat indiquent que le lisinopril traverse de manière limitée la barrière hémato-encéphalique.

Élimination

Le lisinopril ne subit aucune métabolisation et s'élimine totalement par voie urinaire, sous forme inchangée. En cas d'administration répétée, le lisinopril présente une demi-vie efficace d'accumulation de 12,6 heures. Chez des volontaires sains, la clairance du lisinopril est d'environ 50 ml/min. La régression des concentrations sériques présente une phase terminale prolongée, ne contribuant pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale reflète probablement la saturation de la liaison à l'ECA et n'est pas proportionnelle à la posologie administrée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques, l'altération de la fonction hépatique induisait une diminution de l'absorption du lisinopril (environ 30 % après détermination dans l'urine) et une augmentation de l'exposition (environ 50 %), par rapport aux volontaires sains. Ces effets sont consécutifs à une réduction de la clairance.

Insuffisance rénale

Une altération de la fonction rénale réduit l'élimination du lisinopril, qui s'effectue par voie rénale, mais cette diminution n'est cliniquement importante que lorsque la vitesse de filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min. En cas de troubles légers à modérés de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min), l'AUC moyenne n'augmentait que de 13 %, tandis qu'on observait une multiplication par 4 à 5 de l'AUC moyenne en cas de troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 5 et 30 ml/min).

Le lisinopril peut s'éliminer par dialyse. Au cours d'une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de lisinopril diminuaient d'en moyenne 60 %, avec une clairance de dialyse variant entre 40 et 55 ml/min.

Insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque subissent une exposition plus importante au lisinopril que les volontaires sains (augmentation de l'AUC d'en moyenne 125 %), mais sur base des valeurs urinaires de lisinopril, la réduction de l'absorption est d'environ 16 %, par rapport aux volontaires sains.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients pédiatriques atteints d'hypertension, âgés de 6 à 16 ans et ayant une GFR supérieure à 30 ml/min/1,73m². Après l'administration de doses comprises entre 0,1 et 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre du lisinopril étaient atteintes en 6 heures et le degré d'absorption observé sur base de la récupération urinaire s'élevait à 28 %. Ces valeurs sont comparables avec celles ayant déjà été observées chez les adultes. Les valeurs d'ASC et de C_{max} observées chez les enfants au cours de cette étude correspondaient à 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 données de sécurité précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Concernant les IECA, qui constituent une classe en soi, on a démontré qu'ils induisaient des effets secondaires sur le développement fœtal tardif et qu'ils provoquaient une mort fœtale et des effets secondaires congénitaux, surtout au niveau du crâne. On mentionne également une toxicité fœtale, un retard de croissance intra-utérine et un canal artériel persistant. Ces anomalies du développement sont probablement la conséquence d'une action directe des IECA sur le système rénine-angiotensine du fœtus. Elles sont aussi partiellement le résultat d'une ischémie induite par une hypotension maternelle, une réduction de la circulation sanguine fœto-placentaire et une diminution de l'apport d'oxygène/de nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate de calcium
Stéarate de magnésium
Amidon prégélatinisé
Mannitol
Amidon de maïs

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Lisinopril Teva 5 mg comprimés :

Emballages en plaquettes (PVC/PVdC-aluminium), emballages contenant 14, 28, 30, 50, 60, 100 et 500 comprimés.

Emballages hospitaliers de 50 (unité d'emballage, emballage hospitalier en dose unitaire) ou de 100.

Lisinopril Teva 20 mg comprimés :

Emballages en plaquettes (PVC/PVdC-aluminium), emballages contenant 14, 28, 30, 50, 100 et 500 comprimés.

Emballages hospitaliers de 50 (unité d'emballage, emballage hospitalier en dose unitaire) ou de 100.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

5 mg : BE255166

20 mg : BE255141

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

Date de première autorisation : Août 2003.

Date de dernier renouvellement : 8/12/2010.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2022