

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisinopril Sandoz 5 mg comprimés
Lisinopril Sandoz 20 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 0,13 mg de sodium (sous forme croscarmellose sodique)

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

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 0,51 mg de sodium (sous forme croscarmellose sodique)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Lisinopril Sandoz 5 mg

Les comprimés sont ronds, biconvexes et dotés d'une barre de cassure sur une face.
Les comprimés sont d'une couleur rouge uniforme, tachetés et dotés d'une surface lisse.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Lisinopril Sandoz 20 mg

Les comprimés sont ronds, biconvexes et dotés d'une barre de cassure sur une face.
Les comprimés sont d'une couleur rouge uniforme, tachetés et dotés d'une surface lisse.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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 à court terme (6 semaines) des patients stables sur le plan hémodynamique dans les 24 heures qui suivent un infarctus aigu du myocarde.

Complications rénales du diabète sucré

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Lisinopril Sandoz doit être administré par voie orale, en une seule prise quotidienne. Comme tous les autres médicaments qui se prennent une fois par jour, le lisinopril doit de préférence être pris à approximativement la même heure chaque jour. L'absorption du lisinopril n'est pas modifiée par les aliments.

La dose doit être individualisée selon le profil du patient et la réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4).

Hypertension

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

Posologie initiale

Chez les patients hypertendus, la dose initiale habituelle recommandée est de 10 mg. Les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (en particulier, hypertension rénovasculaire, déplétion sodée et/ou volémique, décompensation cardiaque ou hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la tension artérielle après la prise de la dose initiale. Une dose initiale de 2,5-5 mg est recommandée chez ces patients, et l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale. Une dose initiale plus faible sera administrée en cas d'insuffisance rénale (voir Tableau 1 ci-dessous).

Posologie d'entretien

La dose d'entretien efficace habituelle est de 20 mg, administrée sous forme de dose quotidienne unique. La dose peut généralement encore être augmentée si l'effet thérapeutique ne peut pas être obtenu en l'espace de 2 à 4 semaines à une dose donnée. La dose maximale utilisée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à long terme était de 80 mg/jour.

Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par lisinopril. Les patients suivant un traitement en cours par un diurétique sont plus susceptibles de développer ce trouble. La prudence est donc recommandée, car ces patients peuvent se trouver en déplétion volémique et/ou sodée. Si possible, les diurétiques doivent être interrompus 2 à 3 jours avant de débiter le traitement par lisinopril. Chez les patients hypertendus, chez lesquels le diurétique ne peut pas être interrompu, le traitement par lisinopril doit commencer par l'administration d'une dose de 5 mg. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être surveillés. La posologie de lisinopril sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Au besoin, le traitement diurétique pourra être repris (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine comme indiqué dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Ajustement de la posologie en cas d'altération de la fonction rénale.

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

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

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

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

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour chez les patients pesant de 20 à < 50 kg, et de 5 mg une fois par jour chez les patients pesant \geq 50 kg. La dose doit être ajustée sur une base individuelle jusqu'à un maximum de 20 mg par jour chez les patients pesant de 20 à < 50 kg, et jusqu'à 40 mg chez les patients pesant \geq 50 kg. Les doses supérieures à 0,61 mg/kg (c.-à-d. supérieures à 40 mg) n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants présentant une diminution de la fonction rénale, il faut envisager d'utiliser une dose initiale plus faible ou d'augmenter les intervalles entre les doses.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, le lisinopril doit être utilisé en association avec des diurétiques et, le cas échéant, avec un traitement digitalique ou des bêtabloquants. Lisinopril Sandoz peut être instauré à une dose initiale de 2,5 mg une fois par jour, sous surveillance médicale afin d'évaluer l'effet initial sur la tension artérielle. La dose de lisinopril doit être augmentée :

- Par paliers de maximum 10 mg
- En respectant des intervalles d'au moins 2 semaines
- Jusqu'à la dose la plus élevée tolérée par le patient, sans dépasser 35 mg une fois par jour

Il faut ajuster la posologie sur la base de la réponse clinique individuelle des patients. Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, notamment les patients présentant une déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, les patients hypovolémiques ou les patients sous traitement diurétique agressif, ces anomalies seront corrigées, si possible, avant d'instaurer le traitement par lisinopril. Il est également recommandé de surveiller la fonction rénale et le potassium sérique (voir rubrique 4.4).

Infarctus aigu du myocarde

Le cas échéant, les patients doivent recevoir les traitements recommandés standards tels que des thrombolytiques, de l'acide acétylsalicylique et des bêtabloquants. De la nitroglycérine intraveineuse ou transdermique peut être administrée en concomitance avec le lisinopril.

Posologie initiale (3 premiers jours suivant l'infarctus)

Le traitement par lisinopril peut être instauré dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Le traitement ne doit pas être instauré si la pression artérielle systolique est inférieure à 100 mm Hg. La première dose de lisinopril est de 5 mg par voie orale, suivie de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures, ensuite de 10 mg une fois par jour. Les patients présentant une faible pression artérielle systolique (inférieure ou égale à 120 mm Hg) lors de l'instauration du traitement ou au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus doivent recevoir une dose inférieure, à savoir 2,5 mg par voie orale (voir rubrique 4.4). En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la dose initiale de lisinopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine présentée par le patient (voir Tableau 1).

Posologie d'entretien

La dose d'entretien est de 10 mg une fois par jour. En cas d'hypotension (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg), une dose d'entretien quotidienne de 5 mg peut être administrée, et cette dose peut être réduite temporairement à 2,5 mg si nécessaire. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'1 heure), la prise de lisinopril doit être interrompue.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines, après quoi le patient doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation. Les patients qui développent des symptômes d'insuffisance cardiaque doivent poursuivre la prise de lisinopril (voir rubrique 4.2).

Complications rénales du diabète sucré

Chez les patients hypertendus présentant un diabète sucré de type 2 et une néphropathie débutante, la dose est de 10 mg de lisinopril une fois par jour ; cette dose peut être portée à 20 mg une fois par jour, si nécessaire, pour obtenir une pression artérielle diastolique en station assise inférieure à 90 mm Hg. En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la dose initiale de lisinopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine présentée par le patient (voir Tableau 1).

Populations particulières

Population pédiatrique

On dispose d'une expérience limitée en matière d'efficacité et de sécurité chez les enfants hypertendus de plus de 6 ans, mais aucune expérience n'a été acquise dans d'autres indications (voir rubrique 5.1). L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandée chez l'enfant dans des indications autres que l'hypertension.

L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans ni chez les enfants atteints d'une insuffisance rénale sévère (TFG <30 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez les personnes âgées

Dans les études cliniques, le profil d'efficacité ou de sécurité du médicament n'a pas présenté de modification liée à l'âge. Toutefois, lorsqu'un âge avancé est associé à une diminution de la fonction rénale, il convient de se référer aux directives mentionnées au Tableau 1 pour déterminer la dose initiale de lisinopril. Ensuite, la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Utilisation chez les patients transplantés rénaux

Il n'y a pas d'expérience concernant l'administration de lisinopril chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale. Par conséquent, un traitement par lisinopril n'est pas recommandé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lisinopril, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).
- Antécédents d'angio-œdème associé à un précédent traitement par IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante de Lisinopril Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 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 Sandoz 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 rare chez les patients qui présentent une hypertension artérielle non compliquée. Le risque d'hypotension chez les patients hypertendus sous lisinopril est plus important en cas de déplétion volémique faisant suite par exemple à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à des diarrhées ou des vomissements ou en cas d'hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8). Des cas d'hypotension symptomatique ont été observés chez des patients insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale associée. Ce phénomène est plus fréquent chez les patients présentant un degré sévère d'insuffisance cardiaque, impliquant l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse et la présence d'une hyponatrémie ou d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients à risque accru d'hypotension

symptomatique, l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose seront étroitement surveillés. Une même prudence est de mise chez les patients qui souffrent d'une cardiopathie ischémique ou d'une affection vasculaire cérébrale, car une diminution excessive de leur tension artérielle pourrait les exposer à un infarctus du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral. S'il se produit une hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, il doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9%). La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement, qui pourra habituellement être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle aura augmenté sous l'effet de l'expansion volémique.

Chez certains patients insuffisants cardiaques dont la tension artérielle est normale ou basse, une diminution supplémentaire de la tension artérielle systémique peut survenir avec le lisinopril. Cet effet est attendu et ne justifie habituellement pas l'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie du lisinopril ou d'arrêter le traitement.

Hypotension en cas d'infarctus aigu du myocarde

Le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients qui ont subi un infarctus aigu du myocarde et sont exposés à un risque de nouvelle détérioration hémodynamique sévère après un traitement par vasodilatateur. Il s'agit des patients dont la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg, ou des patients en choc cardiogénique. Au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la dose doit être réduite si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 120 mm Hg. Les doses d'entretien doivent être réduites à 5 mg ou temporairement à 2,5 mg si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg. Si l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'1 heure), la prise de lisinopril doit être interrompue.

Sténose de la valve aortique ou mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Tout comme les autres IEC, le lisinopril sera donné avec circonspection aux patients atteints de rétrécissement mitral et d'obstruction de l'éjection du ventricule gauche telle qu'un rétrécissement aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Altération de la fonction rénale

En cas d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 80 ml/min), la posologie initiale de lisinopril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir Tableau 1 de la rubrique 4.2) et ensuite, en fonction de la réponse du patient au traitement. Le suivi médical habituel de ces patients comprend des contrôles de routine du potassium et de la créatinine.

Chez les patients en insuffisance cardiaque, l'hypotension consécutive à l'instauration d'un traitement par IEC peut entraîner une altération supplémentaire de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, ont été signalés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique, qui ont été traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, on a observé des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante. En cas d'hypertension rénovasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Chez ces patients, le traitement doit donc être instauré sous une surveillance médicale étroite et à faibles doses, pour être ensuite adapté prudemment. Comme une thérapie diurétique peut contribuer aux effets décrits ci-dessus, il faut l'arrêter et surveiller la fonction rénale pendant les premières semaines de traitement par lisinopril.

Certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente ont développé des élévations d'urémie et de créatinine sérique, habituellement mineures et transitoires, surtout lorsque le lisinopril a été donné concomitamment à un diurétique. Ce phénomène est plus fréquent en cas d'insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou du lisinopril peut s'avérer nécessaire.

Dans l'infarctus aigu du myocarde, le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients présentant des signes de dysfonctionnement rénal, défini comme une créatininémie supérieure à 177 micromol/l et/ou une protéinurie supérieure à 500 mg/24 h. Si le dysfonctionnement rénal apparaît pendant le traitement par lisinopril (créatininémie supérieure à 265 micromol/l ou doublement de la valeur pré-traitement), le médecin doit envisager l'arrêt de lisinopril.

Hypersensibilité/angio-œdème

On a rapporté, dans de rares cas, un œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris par lisinopril. Cet effet peut survenir à tout moment au cours du traitement. Dans de tels cas, il y a lieu d'interrompre immédiatement la prise de lisinopril et d'instaurer un traitement et un suivi appropriés en s'assurant d'une résolution complète des symptômes avant de libérer le patient. Même dans les cas où il n'y a qu'un gonflement de la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent avoir besoin d'une mise en observation prolongée parce qu'un traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas suffire.

De très rares cas de décès ont été signalés suite à un angio-œdème associé à un œdème laryngé ou un œdème de la langue. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, les patients sont susceptibles de souffrir d'obstruction des voies respiratoires, surtout s'ils ont un antécédent chirurgical des voies respiratoires. Dans de tels cas, le traitement d'urgence sera rapidement administré. Il peut s'agir de l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité des voies aériennes. Le patient doit rester sous étroite surveillance médicale jusqu'à la disparition complète et définitive des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les autres patients.

Les patients qui ont un antécédent d'angio-œdème non associé à un traitement par IEC peuvent être à risque accru d'angio-œdème lors d'un traitement par IEC (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 Sandoz. Le traitement par Lisinopril Sandoz ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés à l'aide de membranes à haute perméabilité (par exemple, AN 69) et traités simultanément par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'un agent antihypertenseur de classe différente.

Réactions anaphylactoïdes en cours de LDL (low-density lipoprotein)-aphérèse

De rares cas de réactions anaphylactoïdes mettant en jeu le pronostic vital ont été signalés chez des patients bénéficiant d'une LDL (low-density lipoprotein)-aphérèse sur dextran sulfate. L'interruption temporaire du traitement par IEC avant chaque aphaérèse permettait d'éviter ces réactions.

Désensibilisation

Des patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation (par ex. au venin d'hyménoptères) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont pu être évitées en suspendant temporairement le traitement par IEC mais sont réapparues lorsque le médicament a été à nouveau administré par inadvertance.

Insuffisance hépatique

Les IEC ont, dans de très rares cas, été associés à un syndrome débutant par une jaunisse cholestatique et évoluant en une nécrose fulminante et (parfois) vers le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients sous lisinopril qui développent un ictère ou des élévations importantes des enzymes hépatiques doivent arrêter le lisinopril et faire l'objet d'un suivi médical adéquat.

Neutropénie/agranulocytose

Des cas de neutropénie/agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été signalés chez des patients sous IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale et sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement par IEC. Le lisinopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une collagénose vasculaire, recevant un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou procaïnamide, ou une combinaison de ces facteurs de complication, en particulier s'il y a une altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont contracté des infections graves qui, dans quelques cas, ne répondaient pas à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation de lisinopril chez ces patients, il est recommandé d'effectuer des contrôles périodiques de la numération des globules blancs et d'inviter les patients à signaler tout signe d'infection.

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

Il a été prouvé que l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle des patients.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

Appartenance ethnique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les autres patients. Comme c'est le cas pour d'autres IEC, l'effet antihypertenseur du lisinopril peut être moins important chez les patients noirs que chez les autres patients, peut-être en raison d'une prévalence accrue d'états à rénine basse dans la population noire hypertendue.

Toux

L'apparition d'une toux a été signalée lors de l'utilisation d'IEC. De manière caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt de la thérapie. Le diagnostic différentiel des toux doit comprendre celle induite par les IEC.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale majeure ou pendant une anesthésie avec des agents qui provoquent une hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Si une hypotension survient sous l'effet de ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion volémique.

Hyperkaliémie

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, un diabète sucré et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques d'épargne potassique (par ex. la spironolactone, le triamtèrene, l'amiloride), ou d'autres médicaments associés à des augmentations du potassium sérique (par ex. l'héparine, triméthoprime ou le co-trimoxazole également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), une hyperkaliémie peut survenir. Si l'utilisation simultanée des médicaments susmentionnés est indiquée, il est recommandé d'effectuer des contrôles réguliers du potassium sérique. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, le contrôle glycémique doit être surveillé de près pendant le premier mois de traitement par IEC (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association de lithium et de lisinopril n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il ne faut pas instaurer de traitement par IEC pendant la grossesse. Chez les patientes envisageant une grossesse, il y a lieu de remplacer l'IEC par un autre médicament antihypertenseur présentant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse, à moins que la poursuite du traitement par IEC ne soit jugée indispensable. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Médicaments antihypertenseurs

Lorsque le lisinopril est associé à d'autres médicaments hypertenseurs (par ex. la nitroglycérine et d'autres nitrates, ou d'autres vasodilatateurs), des chutes additives de la pression artérielle peuvent survenir.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), avec la prise d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un agent bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

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 les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) (p. ex. le racécadotril), les inhibiteurs du '*mammalian target of rapamycin*' (mTOR) (p. ex. sirolimus,

évérolimus, temsirolimus), la vildagliptine ou avec des activateurs tissulaires du plasminogène peut augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est ajouté au traitement d'un patient sous lisinopril, l'effet antihypertenseur est habituellement additif.

Les patients déjà sous diurétiques et en particulier ceux chez lesquels le traitement diurétique a été instauré récemment, peuvent occasionnellement présenter une réduction excessive de la tension artérielle lorsqu'on ajoute du lisinopril. La possibilité d'une hypotension symptomatique avec le lisinopril peut être minimisée en arrêtant le diurétique avant de débiter le traitement par lisinopril (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.2).

L'adjonction d'un diurétique kaliurétique au lisinopril peut améliorer l'hypokaliémie induite par les diurétiques.

Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques, ou substituts du sel contenant du potassium et autres médicaments susceptibles d'élever les taux sériques de potassium

Bien que le potassium sérique soit habituellement resté 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), suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative du potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est altérée. 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 (voir rubrique 4.4).

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

Une augmentation réversible de la concentration sérique et de la toxicité du lithium a été signalée au cours de l'administration concomitante de cet élément et d'un IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et accroître la toxicité du lithium déjà augmentée avec les IEC. L'association du lisinopril au lithium n'est pas recommandée, mais si cette association s'avère nécessaire, il convient de surveiller étroitement les taux sériques du lithium (voir rubrique 4.4).

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

Lorsque des IEC sont administrés simultanément à des anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. acide acétylsalicylique à des schémas posologiques anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir. L'utilisation concomitante d'IEC et d'AINS peut entraîner une augmentation du risque d'aggravation de la fonction rénale, dont une possible insuffisance rénale aiguë, et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients dont la fonction rénale préexistante est médiocre. Ces effets sont habituellement réversibles. L'association doit être administrée avec circonspection, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction

rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis périodiquement par la suite.

Or

Après administration d'or injectable (par ex. aurothiomalate de sodium), on a rapporté des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation comportant rougeur du visage, nausées, étourdissements et hypotension, qui peuvent être très sévères) plus souvent chez les patients recevant un traitement par IEC.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation conjointe de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec un IEC peut amplifier la réduction de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathicomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semblait plus fréquent au cours des premières semaines d'administration de l'association, ainsi qu'en présence d'une insuffisance rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, nitrates

Le lisinopril peut être administré en même temps que l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), des thrombolytiques, des bêtabloquants et/ou des nitrates.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité après exposition à des IEC pendant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. A moins que la poursuite de la thérapie par IEC ne soit jugée indispensable, il faut faire passer les patientes souhaitant une grossesse à un autre traitement antihypertenseur, dont le profil de sécurité d'utilisation pendant la grossesse a été établi. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement, et un autre traitement sera instauré si nécessaire. Il a été établi que l'exposition à un traitement par IEC pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit chez l'être humain une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (Voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IEC au-delà du deuxième trimestre de grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie afin de vérifier la fonction rénale et l'état du crâne. Les nourrissons dont les mères ont pris des IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan de l'hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Etant donné le manque d'informations disponibles à propos de l'utilisation du lisinopril durant l'allaitement, Lisinopril Sandoz n'est pas recommandé et il est préférable d'opter pour des traitements alternatifs dont les profils de sécurité durant l'allaitement sont mieux établis, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

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

Il faut tenir compte du risque de vertiges ou de fatigue lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par lisinopril et par d'autres IEC 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 ($\square 1/10\ 000$ 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 : baisses de l'hémoglobine, baisses de l'hématocrite.

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

Affections du système immunitaire

fréquence indéterminée : choc anaphylactique/réaction anaphylactoïde

Affections endocriniennes

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

Troubles du métabolisme et de la nutrition

très rare : hypoglycémie

Affections du système nerveux et affections psychiatriques

fréquent : vertiges, maux de tête

peu fréquent : altérations de l'humeur, paresthésie, vertige, troubles du goût, troubles du sommeil, hallucinations

rare : confusion mentale, troubles de l'olfaction

fréquence indéterminée : symptômes dépressifs, syncope

Affections cardiaques et vasculaires

fréquent : effets orthostatiques (y compris hypotension)

peu fréquent : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, phénomène de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

fréquent : toux

peu fréquent : rhinite

très rare : bronchospasme, sinusite. Alvéolite allergique/poumon éosinophile.

Affections gastro-intestinales

fréquent : diarrhée, vomissements

peu fréquent : nausées, douleur abdominale et indigestion

rare : sécheresse buccale

très rare : pancréatite, angio-œdème intestinal, hépatite - hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

peu fréquent : éruption cutanée, prurit,

rare : urticaire, alopecie, psoriasis, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4).

très rare : sudation, pemphigus, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.

On a rapporté un complexe de symptômes pouvant comprendre un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthritis, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) élevée, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques peuvent se produire.

Affections du rein et des voies urinaires

fréquent : dysfonctionnement rénal
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, asthénie

Investigations

peu fréquent : augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatinine sérique, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie.
rare : augmentation de la bilirubine sérique, hyponatrémie.

Les données de sécurité issues des études cliniques semblent indiquer que le lisinopril est généralement bien toléré chez les patients pédiatriques hypertendus, et que le profil de sécurité relevé dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez l'adulte.

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

Les données relatives aux surdosages chez l'homme sont limitées. Les symptômes associés à un surdosage par IEC peuvent comprendre : hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

Le traitement recommandé du surdosage est une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9%). Si une hypotension survient, le patient doit être installé en position de choc. Si possible, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV peut également être envisagée. En cas d'ingestion récente, il convient de prendre des mesures visant à éliminer le lisinopril (par ex. induction de vomissements, lavage gastrique, administration d'agents absorbants et de sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement médical. Il convient de surveiller fréquemment les paramètres vitaux, les taux sériques d'électrolytes et la concentration en créatinine.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, code ATC : C09A A03

Mécanisme d'action

Le lisinopril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, un peptide vasopresseur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone dans le cortex surrénalien. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution des concentrations d'angiotensine II, ce qui se traduit par une diminution de l'activité vasopressive et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution peut entraîner une augmentation du taux sérique de potassium.

Effets pharmacodynamiques

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril réduit la pression sanguine soit, croit-on, principalement l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril est également antihypertenseur chez les patients atteints d'hypertension à rénine basse. L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine. Quant à savoir si une élévation des taux de bradykinine (un peptide vasodilatateur puissant) influence les effets thérapeutiques du lisinopril, cette question n'a pas encore été élucidée.

Efficacité et sécurité clinique

L'effet du lisinopril sur la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque a été étudié en comparant une dose élevée (32,5 mg ou 35 mg une fois par jour) avec une faible dose (2,5 mg ou 5 mg une fois par jour). Dans une étude incluant 3164 patients, avec un suivi médian de 46 mois pour les patients survivants, l'administration d'une dose élevée de lisinopril a entraîné une réduction de risque de 12% pour le critère d'évaluation comprenant la mortalité toutes causes confondues et l'hospitalisation toutes causes confondues ($p = 0,002$), ainsi qu'une réduction de risque de 8% pour la mortalité toutes causes confondues et l'hospitalisation cardiovasculaire ($p = 0,036$), par rapport à une faible dose. Des réductions de risque pour la mortalité toutes causes confondues (8% ; $p = 0,128$) et la mortalité cardiovasculaire (10% ; $p = 0,073$) ont été observées. Dans une analyse post-hoc, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été réduit de 24% ($p = 0,002$) chez les patients traités par une dose élevée de lisinopril par rapport à ceux recevant une faible dose. Les bénéfices symptomatiques étaient comparables chez les patients traités par des doses élevées et par des faibles doses de lisinopril.

Les résultats de l'étude ont montré que les profils globaux d'effets indésirables étaient similaires pour les patients traités par une dose élevée ou par une faible dose de lisinopril, à la fois en termes de nature et de nombre. Les événements prévisibles résultant d'une inhibition de l'ECA, tels qu'une hypotension ou une altération de la fonction rénale, étaient gérables et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement. La toux était moins fréquente chez les patients traités par une dose élevée de lisinopril par rapport à ceux traités par une faible dose.

Dans le cadre de l'étude GISSI-3, qui utilisait un plan factoriel 2x2 afin de comparer les effets du lisinopril et de la nitroglycérine administrés en monothérapie ou en association pendant 6 semaines par rapport à une substance témoin, chez 19 394 patients ayant reçu le traitement dans les 24 heures suivant un infarctus aigu du myocarde, le lisinopril a entraîné une réduction statistiquement significative du risque de mortalité de 11% par rapport à la substance témoin ($2p = 0,03$). La réduction du risque observée avec la nitroglycérine n'était pas significative, mais l'association de lisinopril et de nitroglycérine a entraîné une réduction significative du risque de mortalité de 17% par rapport à la substance témoin ($2p = 0,02$). Dans les sous-groupes composés de sujets âgés (âge > 70 ans) et de femmes, prédéfinis comme des patients à risque élevé de mortalité, un bénéfice significatif a été

observé pour le critère d'évaluation combiné composé de la mortalité et de la fonction cardiaque. A 6 mois, le critère d'évaluation combiné pour tous les patients et pour les sous-groupes à haut risque a également mis en évidence un bénéfice significatif pour les patients traités par lisinopril ou par lisinopril plus nitroglycérine pendant 6 semaines, révélant ainsi un effet préventif du lisinopril. Comme escompté avec tout traitement vasodilatateur, le traitement par lisinopril a été associé à une incidence accrue d'hypotensions et de troubles rénaux, mais ces troubles n'ont pas été associés à une augmentation proportionnelle de la mortalité.

Dans une étude en double insu randomisée, multicentrique, qui comparait le lisinopril avec un inhibiteur calcique chez 335 sujets hypertendus atteints d'un diabète sucré de type 2 et présentant une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie, l'administration de 10 à 20 mg de lisinopril une fois par jour pendant 12 mois a réduit la tension artérielle systolique/diastolique de 13/10 mm Hg et a réduit le taux d'excrétion urinaire de l'albumine de 40%. Par rapport à l'antagoniste du calcium, qui réduit de manière similaire la tension artérielle, les sujets traités par lisinopril ont présenté une réduction significativement supérieure du taux d'excrétion urinaire de l'albumine, ce qui prouve que l'action inhibitrice de l'ECA du lisinopril a réduit la microalbuminurie en agissant directement sur les tissus rénaux, en plus de son effet antihypertenseur. Le traitement par lisinopril n'influence pas le contrôle glycémique, comme en témoigne l'absence d'effet significatif sur les taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c).

Agents agissant sur le système renine-angiotensine (SRA)

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un inhibiteur de l'ECA avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagné de signes d'atteintes des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport à lorsque les patients suivaient une monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres inhibiteurs de l'ECA et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, ou d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des crises cardiaques sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique incluant 115 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de 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. Au bout de 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour a entraîné une réduction dose-dépendante de

tension artérielle minimale, une efficacité antihypertensive constante démontrée pour des doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé au cours d'une phase de sevrage, durant laquelle la tension artérielle diastolique a présenté une augmentation supérieure d'environ 9 mm Hg chez les patients randomisés pour recevoir le placebo par rapport aux patients randomisés pour continuer à recevoir les doses moyennes et élevées de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril a été obtenu systématiquement pour plusieurs sous-groupes démographiques : âge, stade de Tanner, sexe et groupe ethnique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lisinopril est un IEC actif par voie orale, ne comportant pas de groupement sulphydryl.

Absorption

Après administration orale de lisinopril, les pics sériques se produisent à peu près dans les 7 heures, bien qu'il y ait eu une tendance à un petit retard pour atteindre les pics sériques chez les patients atteints d'un infarctus aigu du myocarde. Sur la base de la récupération du produit dans l'urine, le degré moyen d'absorption du lisinopril est d'environ 25% avec une variation inter-patients de 6 à 60% dans la fourchette de dose étudiée (5 à 80 mg).

La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16% chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'absorption du lisinopril n'est pas affectée par la présence d'aliments.

Distribution

Le lisinopril ne semble pas lié aux protéines sériques autres que l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) circulante. Des études chez les rats indiquent 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 une administration répétée, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12,6 heures. La clairance du lisinopril est d'environ 50 ml/min chez les sujets sains. Les taux sériques en déclin présentent une phase terminale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation de la substance active. Cette phase terminale représente probablement la liaison saturable à l'ECA et elle n'est pas proportionnelle à la dose.

Insuffisance hépatique

Une altération de la fonction hépatique chez des patients cirrhotiques a entraîné une réduction de l'absorption du lisinopril (environ 30% sur la base de la récupération urinaire) et une augmentation de l'exposition (environ 50%) par rapport aux sujets sains, en raison d'une diminution de la clairance.

Insuffisance rénale

Une altération de la fonction rénale diminue l'élimination du lisinopril, qui est excrété par les reins, mais cette diminution ne devient cliniquement importante 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 moyenne a augmenté de 13% seulement, alors qu'on observait une augmentation de 4,5 fois de l'AUC moyenne en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 5 à 30 ml/min).

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

Insuffisance cardiaque

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont plus exposés au lisinopril que les sujets sains (une augmentation moyenne de l'AUC de 125%), mais, sur la base de la récupération urinaire du lisinopril, l'absorption est réduite d'environ 16% par rapport aux sujets sains.

Personnes âgées

Les personnes âgées présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs supérieures pour l'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps (d'environ 60%), par rapport aux sujets jeunes.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans et présentant un TFG supérieur à 30 ml/min/1,73m². Des concentrations plasmatiques maximales stables de lisinopril ont été obtenues 6 heures après l'administration de doses comprises entre 0,1 et 0,2 mg/kg, et le taux d'absorption, basé sur la récupération urinaire était d'environ 28%. Ces valeurs étaient comparables à celles obtenues précédemment chez l'adulte. Les valeurs ASC et C_{max} relevées chez l'enfant dans cette étude étaient compatibles à celles observées chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie générale, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. En tant que classe, il a été montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine exercent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, entraînant une mort fœtale et des effets congénitaux touchant en particulier le crâne. On a également mentionné des cas de fœtotoxicité, de retard de la croissance intra-utérine et de persistance du canal artériel. On pense que ces anomalies du développement sont en partie dues à une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine-aldostérone fœtal et en partie à l'ischémie découlant de l'hypotension maternelle et de la réduction de la circulation fœto-placentaire et de l'apport en oxygène/nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté
Croscarmellose sodique
Amidon de maïs
Mannitol (E 421)
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lisinopril Sandoz 5 mg

Plaquettes en chlorure de polyvinyle/aluminium conditionnées dans des boîtes en carton contenant 10, 14, 28, 30, 30x1, 50, 56, 60, 98 et 100 comprimés.

Lisinopril Sandoz 20 mg

Plaquettes en chlorure de polyvinyle/aluminium conditionnées dans des boîtes en carton contenant 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 et 100x1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lisinopril Sandoz 5 mg comprimés : BE244964

Lisinopril Sandoz 20 mg comprimés : BE244982

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

Date de première autorisation : 27 janvier 2003

Date de dernier renouvellement : 13 novembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2022