

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lisinopril Viatris 5 mg comprimés  
Lisinopril Viatris 20 mg comprimés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du dihydrate de lisinopril, équivalent à 5 mg de lisinopril anhydre.  
Chaque comprimé contient du dihydrate de lisinopril, équivalent à 20 mg de lisinopril anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Les comprimés de 5 mg sont blancs, ronds, portant l'impression '5' en creux sur une face et comportant une ligne de cassure sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Les comprimés de 20 mg sont blancs, pentagonaux, portant l'impression '20' en creux sur une face et comportant une ligne de cassure sur l'autre face. 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

#### Posologie

La dose doit être adaptée sur base individuelle selon le profil du patient et selon sa réponse artérielle (voir rubrique 4.4).

Hypertension

Les comprimés de lisinopril peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec d'autres classes de traitements antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1).

*Dose 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 sodique et/ou volumique, 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 le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. Une dose initiale plus faible sera administrée en cas d'insuffisance rénale (voir Tableau 1 ci-dessous).

*Dose d'entretien*

La dose d'entretien efficace habituelle est de 20 mg, administrée sous forme de dose quotidienne unique. De manière générale, si l'effet thérapeutique souhaité ne peut être obtenu dans un délai de 2 à 4 semaines à un certain niveau de dose, la dose peut être augmentée davantage. La dose maximale utilisée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés à long terme était de 80 mg/jour.

*Patients traités par un diurétique*

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration du traitement par lisinopril. Les patients ayant un traitement en cours par un diurétique sont plus susceptibles de développer ce trouble. La prudence est donc de rigueur, car ces patients peuvent présenter une déplétion volumique et/ou sodique. Dans la mesure du possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par lisinopril. Chez les patients hypertendus pour lesquels l'arrêt du diurétique n'est pas envisageable, le traitement par lisinopril doit être instauré à une dose de 5 mg. Il y a lieu de surveiller la fonction rénale ainsi que la kaliémie. La dose ultérieure de lisinopril doit être ajustée en fonction de la réponse artérielle. Si nécessaire, le traitement diurétique peut être réinstauré (voir rubriques 4.4 et 4.5).

*Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale*

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être basée sur la clairance de la créatinine, selon les indications du Tableau 1 ci-dessous.

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

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

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

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

Utilisation dans la population pédiatrique hypertensive âgée de 6 à 16 ans

La dose initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour chez les patients pesant 20 à < 50 kg et de 5 mg une fois par jour chez les patients pesant  $\geq$  50 kg.

La posologie doit être augmentée en fonction de l'individu jusqu'à 20 mg maximum par jour chez les patients pesant 20 à < 50 kg, et jusqu'à 40 mg maximum chez les patients pesant  $\geq 50$  kg. Les doses supérieures à 0,61 mg/kg (ou dépassant 40 mg) n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.1).

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

#### Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, le lisinopril doit être utilisé en association avec des diurétiques et, si nécessaire, avec un traitement digitalique ou des bêta-bloquants. Le lisinopril 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, en ne dépassant pas 35 mg une fois par jour

L'ajustement posologique sera basé sur la réponse clinique présentée par le patient individuel.

Chez les patients présentant un risque élevé d'hypotension symptomatique, p. ex. les patients présentant une déplétion sodique avec ou sans hyponatrémie, les patients hypovolémiques ou les patients suivant un traitement diurétique vigoureux, il convient de corriger si possible ces conditions avant le traitement par lisinopril. Il y a lieu de surveiller la fonction rénale et la kaliémie (voir rubrique 4.4).

#### Infarctus aigu du myocarde

Si nécessaire, les patients doivent recevoir les traitements recommandés standard tels que des thrombolytiques, aspirine et bêta-bloquants. De la nitroglycérine intraveineuse ou transdermique peut être administrée en concomitance avec le lisinopril.

#### *Dose 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).

#### *Dose 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, ensuite 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 augmentée 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).

#### Population pédiatrique

L'expérience en matière de l'efficacité et de la sécurité chez les enfants hypertensifs âgés de 6 à 16 ans est limitée, mais nulle pour les autres indications (voir rubrique 5.1). Chez les enfants, le lisinopril n'est pas recommandé dans d'autres indications que l'hypertension.

Le lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les enfants souffrant d'une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire <30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (voir rubrique 5.2).

#### Sujets âgés

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

#### Utilisation chez les patients transplantés rénaux

On ne dispose d'aucune expérience concernant l'administration du lisinopril chez les patients ayant récemment bénéficié d'une transplantation rénale. Le traitement par lisinopril n'est dès lors pas recommandé.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés de lisinopril doivent être administrés par voie orale sous forme de dose quotidienne unique. Comme avec tous les autres médicaments à prise quotidienne unique, le lisinopril doit être pris à peu près à la même heure chaque jour. L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la prise de nourriture.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédents d'angio-œdème associé à un traitement antérieur par IEC.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Utilisation concomitante avec l'association sacubitril/valsartan. Le lisinopril ne doit pas être initié moins de 36 heures après la dernière dose de l'association sacubitril/valsartan (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)

- L'association de Lisinopril Viatris à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

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

##### Hypotension symptomatique

De rares cas d'hypotension symptomatique sont observés chez des patients présentant une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus prenant du lisinopril, la survenue d'une hypotension est plus probable si le patient a subi une déplétion volumique, par exemple par un traitement diurétique, une restriction en sel dans l'alimentation, une dialyse, des diarrhées ou des vomissements, ou s'il présente une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les insuffisants cardiaques, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Ce phénomène est particulièrement susceptible de toucher les patients présentant un degré plus sévère d'insuffisance cardiaque, qui se traduit par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, par une hyponatrémie ou par une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'ajustement de la dose doivent être étroitement surveillés. Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, chez lesquels une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position allongée et, si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement, les doses suivantes pouvant habituellement être administrées sans difficulté une fois que la tension artérielle aura été augmentée suite à un remplissage vasculaire.

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une tension artérielle normale ou basse, un abaissement supplémentaire de la pression 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, une réduction de la dose ou l'arrêt du lisinopril pourront s'avérer nécessaires.

##### Hypotension en cas d'infarctus aigu du myocarde

Le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde et exposés à un risque de 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 ou égale à 90 mm Hg pendant plus d'1 heure), la prise de lisinopril doit être interrompue.

##### Sténose valvulaire aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), le lisinopril doit être administré avec précaution aux patients présentant une sténose valvulaire mitrale et une obstruction du débit du ventricule gauche, telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

##### 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.

#### Insuffisance rénale

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 de la rubrique 4.2), ensuite en fonction de la réponse au traitement du patient. La surveillance en routine de la kaliémie et de la créatininémie fait partie de la pratique médicale habituelle pour ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension faisant suite à l'instauration d'un traitement par IEC peut entraîner une atteinte supplémentaire de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose artérielle sur rein fonctionnellement unique et traités par IEC, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Ce phénomène est particulièrement susceptible de toucher les patients atteints d'insuffisance rénale. En cas de présence simultanée d'une hypertension artérielle rénovasculaire, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite, avec des doses faibles et une augmentation prudente de la dose. Étant donné qu'un traitement par des diurétiques peut contribuer à l'apparition des troubles précités, les diurétiques doivent être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par lisinopril.

Certains patients hypertendus sans atteinte vasculaire rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement mineures et transitoires, en particulier lors de l'administration concomitante de lisinopril et d'un diurétique. Les patients présentant une atteinte rénale préexistante sont plus susceptibles de présenter ce phénomène. Une réduction de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou de lisinopril peuvent s'avérer nécessaires.

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 se développe 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

De rares cas d'angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine (IEC), y compris le lisinopril. Ce phénomène peut apparaître à tout moment au cours du traitement. Dans ces cas, le lisinopril doit être rapidement arrêté, et un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place pour assurer une disparition complète des symptômes avant de libérer les patients.

Même dans les cas où l'œdème ne touche que la langue et où il n'y a pas de détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée car le traitement par antihistaminiques et corticoïdes peut s'avérer insuffisant.

De très rares cas de décès ont été rapportés, dus à un angio-œdème associé à un œdème laryngé ou à un œdème de la langue. Les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies aériennes, en particulier les patients ayant subi une intervention chirurgicale des voies aériennes. Dans ces cas, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Celui-ci peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité des voies aériennes. Le patient doit rester sous surveillance médicale étroite jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) entraînent un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients de race noire que chez les patients d'autres origines ethniques.

Les patients présentant un antécédent d'angio-œdème non associé à un traitement par IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils prennent un IEC (voir rubrique 4.3).

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

L'utilisation concomitante d'IEC et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou de vildagliptine peut augmenter le risque d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). La prudence s'impose lors de l'initiation de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) ou de vildagliptine chez un patient qui prend déjà un IEC.

#### Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes à haute perméabilité (par exemple AN 69) et traités en concomitance par un IEC. Chez ces patients, il convient d'envisager l'utilisation d'un type différent de membrane dialysante ou d'une autre classe d'agents antihypertenseurs.

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

Dans de rares cas, des patients recevant des IEC lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement le traitement par l'IEC avant chaque aphaérèse.

#### Désensibilisation

Certains patients recevant des IEC au cours d'un traitement de désensibilisation (par exemple à base de venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Chez ces

mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque l'utilisation des IEC a été provisoirement interrompue, mais elles sont réapparues lors de la réadministration accidentelle du médicament.

#### Insuffisance hépatique

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

#### Neutropénie / agranulocytose

Des cas de neutropénie / agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie ont été rapportés chez les patients prenant des IEC. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui ne présentent pas d'autres facteurs de complication, les cas de neutropénie sont rares. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après arrêt de l'IEC. Le lisinopril doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients présentant une collagénose vasculaire, chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur, un traitement par l'allopurinol ou le procaïnamide ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de complication, en particulier en cas d'atteinte préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, qui dans certains cas n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. Si le lisinopril est utilisé chez ces patients, une surveillance périodique du nombre de globules blancs est conseillée et il convient de demander aux patients de signaler tout signe d'infection.

#### Origine ethnique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) entraînent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients de race noire que chez les patients d'autres origines ethniques.

Comme d'autres IEC, le lisinopril peut être moins efficace pour réduire la tension artérielle des patients de race noire que celle des personnes appartenant à d'autres populations, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine au sein de la population noire hypertendue.

#### Toux

Une toux a été rapportée en relation avec l'utilisation d'IEC. Cette toux a comme caractéristique d'être non productive, persistante et de disparaître après l'arrêt du traitement. Le diagnostic différentiel de la toux doit envisager une toux induite par un IEC.

#### Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale majeure ou au cours d'une anesthésie par des agents entraînant une hypotension, le lisinopril peut inhiber la formation d'angiotensine II secondaire à une libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et est considérée comme résultant de ce mécanisme, elle peut être corrigée par remplissage vasculaire.

#### Hyperkaliémie

Les IEC peuvent induire une hyperkaliémie, car ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet n'est habituellement pas significatif chez les patients qui ont une fonction rénale normale. Néanmoins, une hyperkaliémie peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez les patients diabétiques et/ou chez les patients qui prennent des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques d'épargne potassique, de la triméthoprime ou du co-trimoxazole (également dénommé triméthoprime/sulfaméthoxazole),



de l'héparine, et en particulier des antagonistes de l'aldostérone et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Les diurétiques d'épargne potassique et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être utilisés avec prudence chez les patients sous IEC, chez qui l'on surveillera le potassium sérique et la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

Un contrôle régulier du potassium sérique est également recommandé si l'utilisation concomitante de suppléments de potassium (y compris substituts de sel), d'héparine, d'antagonistes de l'aldostérone, de triméthoprim ou de co-trimoxazole est jugée appropriée.

#### Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des agents antidiabétiques oraux ou par l'insuline, un contrôle étroit de la glycémie doit être effectué au cours du premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

#### Lithium

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

#### Grossesse et allaitement

Grossesse : les traitements par IEC ne doivent pas être instaurés pendant la grossesse. À moins que la poursuite d'un traitement par IEC ne soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité durant la grossesse a été bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Allaitement : l'utilisation de lisinopril n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

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

#### Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

L'utilisation concomitante d'IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée, car elle augmente le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC et de racécadotril, d'inhibiteurs de mTOR (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus), d'activateurs tissulaires du plasminogène ou de vildagliptine peut entraîner un risque majoré d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

#### Diurétiques

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

Les patients prenant déjà des diurétiques, et en particulier ceux ayant récemment débuté un traitement diurétique, peuvent occasionnellement présenter une réduction excessive de la tension artérielle lors de l'ajout du lisinopril. Le risque d'hypotension symptomatique avec le lisinopril peut être réduit au minimum en arrêtant le diurétique avant le début du traitement par lisinopril (voir rubriques 4.4 et 4.2).

#### Suppléments de potassium, diurétiques d'épargne potassique ou substituts de sel contenant du potassium

Bien que le potassium sérique se maintienne habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par lisinopril. Les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des élévations significatives du potassium sérique. La prudence est également de rigueur lorsque le lisinopril

est co-administré avec d'autres agents qui augmentent le potassium sérique, comme la triméthoprimine et le co-trimoxazole (triméthoprimine/sulfaméthoxazole), car la triméthoprimine est connue pour agir comme un diurétique d'épargne potassique tel que l'amiloride. L'association de lisinopril avec les médicaments susmentionnés n'est dès lors pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit faire l'objet d'une grande prudence et d'un contrôle régulier du potassium sérique.

Lorsque le lisinopril est administré avec un diurétique entraînant une perte de potassium, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être atténuée.

#### Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut se produire pendant l'utilisation concomitante d'IEC et de ciclosporine. Un contrôle du potassium sérique est recommandé.

#### Héparine

Une hyperkaliémie peut se produire pendant l'utilisation concomitante d'IEC et d'héparine. Un contrôle du potassium sérique est recommandé.

#### Lithium

Des cas d'élévations réversibles des concentrations sériques en lithium et de toxicité ont été signalés lors de l'administration concomitante de lithium et d'IEC. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître le risque de toxicité du lithium et renforcer la toxicité du lithium déjà accrue par les IEC. L'utilisation du lisinopril avec le lithium n'est pas recommandée ; toutefois, si cette association s'avère nécessaire, une surveillance étroite des concentrations sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

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

Lors de l'administration simultanée d'IEC et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (c.-à-d. acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué.

L'utilisation concomitante d'IEC et d'AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une augmentation du potassium sérique, en particulier chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. L'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les sujets âgés. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation appropriée et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, puis régulièrement par la suite.

#### Or

Des réactions nitroïdes (symptômes de vasodilatation incluant rougeur faciale, nausées, étourdissement et hypotension, pouvant être très sévère) suite à l'administration d'or injectable (par exemple, aurothiomalate de sodium) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par IEC.

#### Autres agents antihypertenseurs

Lorsque le lisinopril est associé à d'autres agents antihypertenseurs (p. ex. nitroglycérine et autres nitrates ou autres vasodilatateurs), des chutes additives de la tension artérielle peuvent se produire.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et

l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

#### Antidépresseurs tricycliques / antipsychotiques / anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec les IEC peut induire une réduction supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

#### Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

#### Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IEC et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une augmentation de l'effet hypoglycémiant, avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène s'est avéré plus probable au cours des premières semaines du traitement combiné ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêta-bloquants, nitrates

Le lisinopril peut être utilisé en concomitance avec l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), les thrombolytiques, les bêta-bloquants et/ou les nitrates.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

L'utilisation d'IEC n'est pas recommandée au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IEC est contre-indiquée durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité résultant d'une exposition aux IEC au cours du premier trimestre de la grossesse ne sont pas probantes ; toutefois, on ne peut exclure l'existence d'un risque légèrement accru. À moins que la poursuite d'un traitement par IEC ne soit considérée comme essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité durant la grossesse a été bien établi. En cas de diagnostic d'une grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré.

Il a été prouvé que l'exposition à un traitement par IEC durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse induit une fœtotoxicité humaine (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification crânienne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). (Voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IEC au cours du second trimestre de la grossesse, un contrôle échographique de la fonction rénale et du crâne est recommandé. Les nourrissons dont la mère ont pris des IEC doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de détecter tout signe d'hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

#### Allaitement

Compte tenu de l'absence de données concernant l'utilisation de lisinopril pendant l'allaitement, le lisinopril est déconseillé et sera préférentiellement remplacé par d'autres traitements, dont le profil de sécurité pendant l'allaitement est mieux établi, en particulier lorsqu'il s'agit d'allaiter un nouveau-né ou un enfant né avant terme.

#### 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 convient de tenir compte du risque de survenue occasionnelle d'étourdissements ou de fatigue.

#### 4.8 Effets indésirables

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

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

*Rare* : diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite.

*Très rare* : aplasie médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune.

##### Affections du système immunitaire

*Fréquence indéterminée* : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

##### Affections endocriniennes

*Rare* : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH)

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

*Très rare* : hypoglycémie

##### Affections du système nerveux et affections psychiatriques

*Fréquent* : étourdissement, céphalées

*Peu fréquent* : sautes d'humeur, paresthésie, vertige, dysgueusie, troubles du sommeil, hallucinations

*Rare* : confusion mentale, troubles olfactifs

*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 secondaire à une hypotension excessive chez les 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/pneumonie éosinophile

##### Affections gastro-intestinales

*Fréquent* : diarrhée, vomissements

*Peu fréquent* : nausées, douleurs abdominales et indigestion

*Rare* : xérostomie

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

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

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

*Peu fréquent :* éruption cutanée, prurit  
*Rare :* urticaire, alopecie, psoriasis, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)  
*Très rare :* transpiration, pemphigus, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, pseudolymphomes cutanés

Une association de symptômes a été rapportée, pouvant inclure un ou plusieurs des signes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, élévation de la vitesse de sédimentation des globules rouges, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.

### Affections du rein et des voies urinaires

*Fréquent :* troubles rénaux  
*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 créatininémie, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie  
*Rare :* augmentation de la bilirubinémie, hyponatrémie

### Population pédiatrique

Les données de sécurité issues d'études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré chez les enfants hypertensifs et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez les adultes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

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

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

#### Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

On ne dispose que de données limitées concernant le surdosage chez l'homme. Les symptômes associés à un surdosage d'IEC peuvent inclure : hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

### Prise en charge

Le traitement recommandé en cas de surdosage est une perfusion intraveineuse de solution saline normale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc. Dans la mesure où il est disponible, un traitement par l'angiotensine II et/ou par des catécholamines intraveineuses peut également être envisagé. En cas d'ingestion récente, il convient de prendre des mesures destinées à éliminer le lisinopril (par exemple 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). Les cas de bradycardie ou d'importantes réactions vagales doivent être traités par l'administration d'atropine. Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué pour la bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être fréquemment contrôlés.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents agissant sur le système rénine-angiotensine, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), isolés, code ATC : C09AA03.

### 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 vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal. L'inhibition de l'ECA réduit les taux d'angiotensine II, ce qui diminue l'activité vasopressive ainsi que la sécrétion d'aldostérone. Il peut en résulter une augmentation du taux de potassium sérique.

### Effets pharmacodynamiques

Bien que l'on pense que le mécanisme antihypertenseur du lisinopril résulte principalement de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril a un effet antihypertenseur même chez les patients hypertendus présentant des taux faibles de rénine. 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 cliniques

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 ( $p = 0,002$ ) et 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'IEC, 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.

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

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

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

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

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

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 la 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 constitués 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. À 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 l'existence d'un effet préventif associé au lisinopril. Comme l'on peut s'attendre avec tout traitement vasodilatateur, une incidence accrue d'hypotension et de troubles rénaux a été associée avec le traitement par lisinopril, mais celle-ci n'était pas associée 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 lisinopril 10 à 20 mg 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'inhibiteur calcique, qui a induit une réduction similaire de 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 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 (HbA<sub>1c</sub>).

#### Population pédiatrique

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

#### Absorption

Après administration orale du lisinopril, le pic de concentration sérique est atteint dans les 7 heures environ ; toutefois, chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde, le délai nécessaire pour atteindre le pic de concentration sérique avait tendance à être légèrement plus long. Sur la base de l'excrétion urinaire, le degré moyen d'absorption de lisinopril s'établit à environ 25%, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60% dans la gamme des doses étudiées (5-80 mg). La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16 % chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la prise d'aliments.

#### Distribution

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines sériques, à l'exception de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) circulante. Les études menées sur le rat indiquent que le lisinopril ne traverse que peu la barrière hémato-encéphalique.



#### Biotransformation / 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 chez le sujet sain est d'environ 50 ml/min. La phase de décroissance des concentrations sériques comporte une phase terminale prolongée, qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. La phase terminale traduit probablement une saturation de la liaison à l'ECA et n'est pas proportionnelle à la dose.

#### Insuffisance hépatique

L'altération de la fonction hépatique chez le patient cirrhotique entraîne une diminution de l'absorption du lisinopril (d'environ 30%, sur la base de l'excrétion urinaire), mais une augmentation de l'exposition (d'environ 50%) par rapport au sujet sain, en raison d'une diminution de la clairance.

#### Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale réduit l'élimination du lisinopril (qui est éliminé par les reins), mais ce phénomène ne devient cliniquement significatif que lorsque le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min), l'AUC moyenne augmente de seulement 13%, alors qu'elle est multipliée par 4,5 en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 30 ml/min).

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

#### Insuffisance cardiaque

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

#### Sujets âgés

Les sujets âgés 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 de lisinopril a été étudié chez 29 enfants hypertensifs âgés de 6 à 16 ans, avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Après l'administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, les pics de concentration plasmatique du lisinopril à l'état d'équilibre ont eu lieu dans les 6 heures et le volume d'absorption basé sur la quantité retrouvée dans les urines était d'environ 28%. Ces valeurs sont similaires à celles obtenues précédemment chez les adultes.

Lors de cette étude, les valeurs ASC et C<sub>max</sub> chez les enfants correspondaient à celles observées chez les adultes.

### **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, les inhibiteurs de l'enzyme de

conversion de l'angiotensine se sont avérés induire des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, entraînant une mort fœtale et des effets congénitaux touchant en particulier le crâne. Des cas de fœtotoxicité, de retard de croissance intra-utérine et de persistance du canal artériel ont également été rapportés. On estime que ces anomalies du développement résultent d'une part d'une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine fœtal, et d'autre part d'une ischémie induite par l'hypotension maternelle et par des diminutions du flux sanguin fœto-placentaire et de l'apport en oxygène/nutriments au fœtus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Stéarate de magnésium  
Talc  
Mannitol  
Amidon de maïs  
Dihydrate d'hydrogénophosphate calcique

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 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**

5 mg : Plaquettes en PVC/aluminium contenant 14, 15, 28, 30, 50, 60 ou 100 comprimés.

20 mg : Plaquettes en PVC/aluminium contenant 14, 15, 28, 30, 50 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
BE-1560 Hoeilaart

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

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### BE:

Lisinopril Viatris 5 mg comprimés: BE221103

Lisinopril Viatris 20 mg comprimés: BE221112

### LU:

Lisinopril Viatris 5 mg: 2013110431

0713962: 1\*14 cpr. ss. blist.

0713976: 1\*15 cpr. ss. blist.

0713993: 1\*28 cpr. ss. blist.

0714004: 1\*30 cpr. ss. blist.

0714018: 1\*50 cpr. ss. blist.

0714021: 1\*60 cpr. ss. blist.

0714035: 1\*100 cpr. ss. blist.

Lisinopril Viatris 20 mg: 2013110432

0714049: 1\*14 cpr. ss. blist.

0714052: 1\*15 cpr. ss. blist.

0714066: 1\*28 cpr. ss. blist.

0714083: 1\*30 cpr. ss. blist.

0714097: 1\*50 cpr. ss. blist.

0714102: 1\*100 cpr. ss. blist.

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

Date de première autorisation: 05/02/2001

Date de renouvellement de l'autorisation: 12/01/2009

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

Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 05/2023

Date de l'approbation du résumé des caractéristiques du produit : 10/2024