

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimé
Lisinopril Grindeks 10 mg comprimé
Lisinopril Grindeks 20 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg, 10 mg ou 20 mg de lisinopril (sous forme de dihydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimé : comprimés blancs, ronds, non enrobés, à bords biseautés.

Dimensions du comprimé : diamètre 6 mm.

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimé : comprimés blancs, ronds, non enrobés, à bords biseautés avec double barre de cassure sur une face. Dimensions du comprimé : diamètre 8 mm. La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

Lisinopril Grindeks 20 mg comprimé : comprimés blancs, ronds, non enrobés, à bords biseautés avec barre de cassure sur une face. Dimensions du comprimé : diamètre 10 mm. La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension chez les adultes, les adolescents et les enfants d'au moins 6 ans.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique chez l'adulte.

Infarctus aigu du myocarde

Traitement à court terme (6 semaines) des patients hémodynamiquement stables dans les 24 heures qui suivent un infarctus aigu du myocarde chez l'adulte.

Complications rénales du diabète sucré

Traitement d'une maladie rénale chez les patients adultes hypertendus atteints de diabète sucré de type 2 et de néphropathie débutante (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie doit être individualisée en fonction du profil du patient et de sa réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4).

Posologie

Hypertension

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

Posologie initiale

Chez les patients souffrant d'hypertension, la dose initiale habituellement recommandée est de 10 mg. Chez les patients dont le système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé (en particulier, en cas d'hypertension vasculaire rénale, de déplétion sodée et/ou volémique, de décompensation cardiaque ou d'hypertension sévère), une chute excessive de la pression sanguine peut survenir, suite à l'administration de la dose initiale. Chez ces patients, il est conseillé d'utiliser une dose initiale de 2,5 à 5 mg et le traitement doit être instauré sous surveillance médicale. En cas d'insuffisance rénale, il faut utiliser une posologie initiale plus faible (voir le Tableau 1 ci-dessous).

Posologie d'entretien

La posologie efficace d'entretien habituelle est de 20 mg, une fois par jour. En général, si le niveau de dose ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité dans les 2 à 4 semaines, la posologie peut être augmentée. La dose maximale utilisée dans les essais cliniques contrôlés à long terme était de 80 mg/jour.

Patients traités par diurétiques

Après l'instauration du traitement par Lisinopril Grindeks, une hypotension symptomatique peut survenir. C'est plus fréquent chez les patients déjà traités par diurétiques. Il faut donc faire preuve de prudence, car ces patients peuvent présenter une déplétion volémique et/ou sodée. Si possible, il faut interrompre l'administration du diurétique 2 à 3 jours avant d'instaurer le traitement par Lisinopril Grindeks. Chez les patients hypertendus ne pouvant pas arrêter la prise du diurétique, il faut commencer le traitement par Lisinopril Grindeks avec une dose de 5 mg. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées. La posologie ultérieure de Lisinopril Grindeks doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, le traitement diurétique peut être repris (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients avec insuffisance rénale, il faut adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

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

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

La posologie peut être augmentée jusqu'à l'obtention du contrôle tensionnel, ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg par jour.

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

La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg une fois par jour chez les patients de 20 à < 50 kg et de 5 mg une fois par jour chez les patients d'un poids \geq 50 kg. La posologie doit être ajustée sur une base individuelle jusqu'à maximum 20 mg par jour chez les patients de 20 à < 50 kg et jusqu'à maximum 40 mg chez les patients d'un poids \geq 50 kg. Les doses supérieures à 0,61 mg/kg (ou supérieures à 40 mg) n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir rubrique 5.1). Chez les enfants insuffisants rénaux, envisager l'utilisation d'une dose initiale plus faible ou un allongement de l'intervalle entre les prises.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients avec insuffisance cardiaque symptomatique, il faut utiliser Lisinopril Grindeks en complément d'un traitement diurétique, et si indiqué, par digitalique ou bêtabloquants. Le traitement par Lisinopril Grindeks peut être instauré à la posologie initiale de 2,5 mg une fois par jour sous surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial sur la pression sanguine. La dose de Lisinopril Grindeks doit être augmentée :

- par incréments ne dépassant pas 10 mg
- à des intervalles de minimum 2 semaines
- jusqu'à l'obtention de la dose la plus élevée tolérée par le patient, avec une dose maximale de 35 mg une fois par jour.

La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse clinique individuelle du patient.

Avant un traitement par Lisinopril Grindeks, il faut donc, si possible, stabiliser les patients qui présentent un risque élevé d'hypotension symptomatique, comme les patients avec déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, les patients avec hypovolémie ou qui reçoivent un traitement diurétique intensif. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées (voir rubrique 4.4).

Posologie en cas d'infarctus aigu du myocarde

Si indiqué, le patient doit bénéficier des traitements standard recommandés comme les thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique et les bêta-bloquants. Le trinitrate de glycéryle intraveineux ou transdermique peut être utilisé avec Lisinopril Grindeks.

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

Le traitement par Lisinopril Grindeks peut être instauré dans les 24 heures qui suivent l'apparition des symptômes. Ne pas commencer le traitement si la pression sanguine systolique est inférieure à 100 mm Hg. La première dose de Lisinopril Grindeks est de 5 mg par voie orale, suivie de 5 mg après 24 heures, de 10 mg après 48 heures, puis de 10 mg une fois par jour. Chez les patients avec pression sanguine systolique faible (égale ou inférieure à 120 mm Hg), il faut administrer une dose plus faible, 2,5 mg par voie orale, lors de l'instauration du traitement ou pendant les 3 premiers jours qui suivent l'infarctus (voir rubrique 4.4). En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min), il faut ajuster la posologie initiale de Lisinopril Grindeks en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir Tableau 1).

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg une fois par jour. En cas d'hypotension (pression sanguine systolique égale ou inférieure à 100 mm Hg), on peut administrer une dose d'entretien de 5 mg par jour, avec des réductions temporaires à 2,5 mg si nécessaire. En cas d'hypotension persistante (pression sanguine systolique inférieure à 90 mm Hg, pendant plus de 1 heure), il faut arrêter le traitement par Lisinopril Grindeks.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines; le patient doit ensuite être réévalué. Les patients qui développent des symptômes d'insuffisance cardiaque doivent poursuivre le traitement par Lisinopril Grindeks (voir rubrique 4.2).

Complications rénales du diabète sucré

Chez les patients hypertendus avec diabète de type 2 et néphropathie débutante, la dose est de 10 mg de Lisinopril Grindeks une fois par jour ; si nécessaire, pour obtenir une pression sanguine diastolique (mesurée en position assise) inférieure à 90 mm Hg, la dose peut être portée à 20 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min), il faut ajuster la posologie initiale de Lisinopril Grindeks en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir Tableau 1).

Population pédiatrique

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

Lisinopril Grindeks est déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans, ou chez les enfants avec insuffisance rénale sévère (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Dans les études cliniques, on n'a pas observé de différences liées à l'âge, concernant l'efficacité ou le profil de sécurité du médicament. Cependant, comme l'âge avancé est associé à une diminution de la fonction rénale, il faut tenir compte des directives indiquées dans le Tableau 1 pour déterminer la posologie initiale de Lisinopril Grindeks. Il faut ensuite ajuster la posologie en fonction de la réponse tensionnelle.

Utilisation chez les patients qui ont subi une transplantation rénale

On ne dispose pas d'expérience de l'administration de Lisinopril Grindeks à des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Le traitement par Lisinopril Grindeks est donc déconseillé.

Mode d'administration

Lisinopril Grindeks doit être administrée par voie orale, une fois par jour. Comme pour tous les autres médicaments pris une fois par jour, Lisinopril Grindeks doit être pris environ à la même heure chaque jour. La prise d'aliments n'affecte pas l'absorption de Lisinopril Grindeks.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à Lisinopril Grindeks ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1, ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Antécédents d'angioedème lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA.
- Utilisation concomitante de Lisinopril Grindeks avec un traitement par sacubitril/valsartan. Un traitement par Lisinopril Grindeks ne doit pas être instauré moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5).
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Second ou troisième trimestre de grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'utilisation concomitante de Lisinopril Grindeks avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

On observe rarement une hypotension symptomatique chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus traités par Lisinopril Grindeks, une hypotension est plus susceptible de survenir si le patient présente une déplétion volémique (par exemple en cas de traitement diurétique, de régime hyposodé, de dialyse, de diarrhée ou de vomissements), ou s'il s'agit d'une hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, avec ou sans insuffisance rénale, on a également observé une hypotension symptomatique. Le risque d'hypotension augmente chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque plus sévère, comme en cas d'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale. Au début du traitement et lors d'ajustement posologique, il faut contrôler étroitement les patients qui présentent un risque accru d'hypotension symptomatique. Des considérations similaires s'appliquent également aux patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une affection vasculaire cérébrale, chez qui une diminution excessive de la pression sanguine pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et si nécessaire, il faut lui administrer une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une diminution passagère de la pression sanguine ne constitue pas une contre-indication à l'administration de doses supplémentaires ; on peut généralement les administrer dès la restauration de la pression sanguine par expansion volémique.

Chez certains patients avec insuffisance cardiaque et pression sanguine normale ou faible, une diminution supplémentaire de la pression sanguine systémique peut survenir lors d'administration de

Lisinopril Grindeks. Cet effet est attendu et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Lorsque l'hypotension devient symptomatique, il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie ou d'arrêter le traitement par Lisinopril Grindeks.

Hypotension en cas d'infarctus aigu du myocarde

Un traitement par Lisinopril Grindeks ne doit pas être instauré chez les patients avec infarctus aigu du myocarde qui présentent un risque de détérioration hémodynamique supplémentaire sévère suite à un traitement vasodilatateur. Ce sont des patients qui ont une pression sanguine systolique égale ou inférieure à 100 mm Hg ou qui sont en choc cardiogénique. Au cours des 3 premiers jours qui suivent l'infarctus, la posologie doit être réduite si la pression sanguine systolique est égale ou inférieure à 120 mm Hg. Si la pression artérielle systolique est égale ou inférieure à 100 mm Hg, la dose d'entretien doit être réduite à 5 mg, ou temporairement à 2,5 mg. Si l'hypotension persiste (pression sanguine systolique inférieure à 90 mm Hg, pendant plus de 1 heure), il faut arrêter le traitement par Lisinopril Grindeks.

Sténose valvulaire aortique et mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme pour d'autres inhibiteurs de l'ECA, la prudence est de rigueur lors d'administration de Lisinopril Grindeks à des patients qui présentent une sténose mitrale et une obstruction à l'éjection du ventricule gauche comme une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min), la posologie initiale de Lisinopril Grindeks doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine du patient (voir Tableau 1 dans la rubrique 4.2) et de sa réponse au traitement. La surveillance systématique des taux de potassium et de créatinine fait partie de la pratique médicale de routine pour ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une hypotension survenant après le début du traitement par inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale. Dans cette situation, une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, a été signalée .

Chez certains patients traités par inhibiteur de l'ECA et qui présentent une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère rénale d'un rein unique, on a observé une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, habituellement réversible lors de l'arrêt du traitement. Cet effet est plus susceptible de survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une hypertension vasculaire rénale est également présente, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale en utilisant de faibles doses et une titration soigneuse de la posologie. Comme un traitement diurétique peut contribuer à l'effet mentionné ci-dessus, il faut arrêter ce traitement et surveiller la fonction rénale au cours des premières semaines du traitement par Lisinopril Grindeks.

Chez certains patients hypertendus exempts de pathologie vasculaire rénale préexistante apparente, une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, habituellement faible et de nature passagère, peut survenir, notamment en cas d'administration concomitante de Lisinopril Grindeks et d'un diurétique. Cet effet est plus susceptible de survenir chez les patients avec insuffisance rénale préexistante. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie et/ou d'arrêter le traitement par diurétique et/ou Lisinopril Grindeks.

En cas d'infarctus aigu du myocarde, il ne faut pas instaurer de traitement par Lisinopril Grindeks chez les patients qui présentent des signes d'insuffisance rénale (créatinine sérique supérieure à 177 micromoles/L et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/24 heures). Si une dysfonction rénale survient au cours du traitement par Lisinopril Grindeks (créatinine sérique supérieure à 265 micromoles/L ou doublement de la valeur avant traitement), le médecin doit envisager d'arrêter le traitement par Lisinopril Grindeks.

Hypersensibilité / œdème

Chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA comme Lisinopril Grindeks, on a rapporté rarement un œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx. Cela peut survenir à tout moment pendant le traitement. Dans ce cas, il faut arrêter immédiatement le traitement par Lisinopril Grindeks, instaurer un traitement adéquat et surveiller l'état du patient, afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de décharger le patient. Même en cas de gonflement isolé de la langue et en l'absence de détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée parce que le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas suffire.

Très rarement, on a rapporté des décès consécutifs à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients qui présentent un œdème de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, particulièrement ceux qui ont subi une chirurgie des voies respiratoires. Dans ces cas, il faut immédiatement instaurer un traitement d'urgence. Le traitement peut comporter l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Le patient doit être étroitement surveillé jusqu'à la disparition complète et durable des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent plus souvent un œdème chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

Les patients avec antécédents d'œdème non associé à un traitement par inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème, lors de traitement par inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'œdème. Un traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être commencé moins de 36 heures après la dernière prise de Lisinopril Grindeks. Un traitement par Lisinopril Grindeks ne doit pas être commencé moins de 36 heures après la dernière prise de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec le racécadotril, des inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut augmenter le risque d'œdème (p. ex. gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'instauration d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient qui prend déjà un inhibiteur de l'ECA.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients sous hémodialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dialysés avec des membranes à haut débit (p. ex. AN 69) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseur.

Réactions anaphylactoïdes lors d'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

Rarement, lors de LDL-aphérèse avec du sulfate de dextrane, des patients traités par inhibiteur de l'ECA ont développé des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales. Ces réactions étaient évitées en suspendant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Au cours d'un traitement de désensibilisation (p. ex., au venin d'hyménoptère), des patients traités par inhibiteur de l'ECA ont développé des réactions anaphylactiques sévères. Chez ces patients, ces réactions étaient évitées en suspendant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA, mais elles réapparaissaient lors de nouvelle exposition involontaire au médicament.

Insuffisance hépatique

Très rarement, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome commençant par un ictère cholestatique ou une hépatite, et évoluant vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome est inconnu. Chez les patients traités par Lisinopril Grindeks qui

développent un ictère ou une augmentation significative des enzymes hépatiques, il faut arrêter le traitement par Lisinopril Grindeks et administrer des soins médicaux adéquats.

Neutropénie / agranulocytose

Chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, on a rapporté une neutropénie/ agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie. Une neutropénie survient rarement chez les patients avec fonction rénale normale et ne présentant aucune autre complication. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt du traitement par inhibiteur de l'ECA. Il convient d'être extrêmement prudent lors d'utilisation de Lisinopril Grindeks chez des patients atteints de collagénose vasculaire, ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, de l'allopurinol ou du procaïnamide, ou chez les patients qui présentent une association de ces facteurs de complication, particulièrement en cas d'atteinte préalable de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, parfois réfractaires à une antibiothérapie intensive. Lors d'utilisation de Lisinopril Grindeks chez ces patients, il est conseillé de surveiller régulièrement la numération blanche et d'informer les patients qu'ils doivent signaler tout signe d'infection.

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

Des données qui indiquent que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris d'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est déconseillée (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit être instauré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression sanguine.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Origine ethnique

Les inhibiteurs de l'ECA sont responsables d'un taux plus élevé d'angioedème chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

Comme pour d'autres IEC, Lisinopril Grindeks peut être moins efficace pour abaisser la pression artérielle chez les patients noirs que chez les non noirs, peut-être en raison d'une prévalence plus élevée d'états de faible taux de rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

Des cas de toux ont été signalés lors d'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Typiquement, cette toux est non productive, persistante et disparaît après l'arrêt du traitement. Dans le diagnostic différentiel de la toux, il faut donc envisager une toux induite par l'administration d'un Inhibiteur de l'ECA.

Chirurgie / anesthésie

Chez les patients qui subissent une chirurgie majeure ou une anesthésie avec des médicaments qui induisent une hypotension, Lisinopril Grindeks peut bloquer la formation d'angiotensine II, secondaire à la libération compensatoire de rénine. L'hypotension considérée comme imputable à ce mécanisme peut être corrigée par expansion volémique.

Hyperkaliémie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie, car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients avec fonction rénale normale. Une hyperkaliémie peut cependant survenir chez les patients avec insuffisance rénale, diabète sucré et/ou qui prennent des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamtérène ou amiloride), d'autres médicaments associés à une augmentation du taux sérique de potassium (p. ex., héparine, triméthoprime ou cotrimoxazole aussi appelé triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier les

antagonistes de l'aldostérone ou des inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine. Les diurétiques d'épargne potassique et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant le premier mois de traitement par inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Lithium

L'association de lithium avec Lisinopril Grindeks est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Un traitement par inhibiteur de l'ECA ne doit pas être instauré pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par inhibiteur de l'ECA ne soit jugée essentielle pour les patientes qui prévoient une grossesse, il convient de passer à d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité est établi pour une utilisation pendant la grossesse. Quand une grossesse est diagnostiquée, il faut arrêter immédiatement le traitement par inhibiteur de l'ECA et, si nécessaire, instaurer un autre traitement (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Médicaments antihypertenseurs

Quand Lisinopril Grindeks est associé avec d'autres médicaments antihypertenseurs (p. ex. trinitrate de glycéryle et autres nitrates ou autres vasodilatateurs), des diminutions additionnelles de la pression sanguine peuvent survenir. 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'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) par rapport à l'utilisation d'un médicament unique actif sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Médicaments qui augmentent le risque d'angioedème

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

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

Diurétiques

Lorsqu'on traite simultanément un patient par Lisinopril Grindeks et un diurétique, l'effet antihypertenseur est généralement additif. Chez les patients déjà traités par diurétiques (et particulièrement ceux chez qui l'on a récemment instauré le traitement diurétique), une forte réduction de la pression sanguine peut survenir lors de l'ajout de Lisinopril Grindeks. Lors de l'instauration du traitement par Lisinopril Grindeks, il est possible de réduire le risque d'hypotension symptomatique en arrêtant le traitement diurétique avant de commencer le traitement par Lisinopril Grindeks (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Supplémentation de potassium, diurétiques d'épargne potassique, ou substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments qui peuvent augmenter le taux sérique de potassium

Bien que le taux sérique de potassium reste habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Lisinopril Grindeks. Les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative du

taux sérique de potassium. Il convient également de faire preuve de prudence lors d'administration de Lisinopril Grindeks avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, comme le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole), car le triméthoprim agit comme un diurétique d'épargne potassique comme l'amiloride. Par conséquent, l'association de Lisinopril Grindeks avec les médicaments indiqués ci-dessus est déconseillée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec prudence et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie. Si Lisinopril Grindeks est administré avec un diurétique augmentant la perte de potassium, l'hypokaliémie induite par la diurèse peut être améliorée.

Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de ciclosporine. Une surveillance du taux sérique de potassium est recommandée.

Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'héparine. Une surveillance du taux sérique de potassium est recommandée.

Lithium

Lors d'administration concomitante de lithium et d'inhibiteurs de l'ECA, on a rapporté une augmentation réversible du taux sérique de lithium ainsi qu'une toxicité. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazides peut augmenter le risque de toxicité du lithium et renforcer la toxicité du lithium, déjà augmentée par les inhibiteurs de l'ECA. L'utilisation concomitante de Lisinopril Grindeks et de lithium est déconseillée, mais lorsque cette association est nécessaire, il faut surveiller soigneusement le taux sérique de lithium (voir rubrique 4.4).

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

Une atténuation de l'effet antihypertenseur peut survenir quand des inhibiteurs de l'ECA sont administrés concomitamment avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, inhibiteurs COX-2 et AINS non sélectifs). L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut entraîner une augmentation du risque de détérioration de la fonction rénale, y compris une possible insuffisance rénale aiguë et une augmentation du taux sérique de potassium, particulièrement chez les patients qui présentent une insuffisance préexistante de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. L'association doit être administrée avec prudence, particulièrement chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une évaluation de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant, et ensuite périodiquement.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant une rougeur, des nausées, des vertiges et une hypotension, pouvant être très sévères) ont été rapportées plus fréquemment après l'administration d'or injectable (par exemple, aurothiomalate de sodium) chez des patients traités par inhibiteur de l'ECA.

Antidépresseurs tricycliques / neuroleptiques / anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et neuroleptiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut entraîner une réduction supplémentaire de la pression sanguine (voir rubrique 4.4).

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA.

Antidiabétiques

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

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêtabloquants, dérivés nitrés

Lisinopril Grindeks peut être utilisé concomitamment avec l'acide acétylsalicylique (aux doses cardiologiques), des thrombolytiques, des bêtabloquants et/ou des dérivés nitrés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les données épidémiologiques ne sont pas concluantes concernant le risque de tératogénéicité suite à l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA pendant le premier trimestre de la grossesse. Il est cependant impossible d'exclure une légère augmentation du risque. À moins que la poursuite du traitement par inhibiteur de l'ECA ne soit considérée comme essentielle, les patientes qui planifient une grossesse doivent recevoir un autre traitement antihypertenseur dont le profil de sécurité pour la grossesse est établi. Quand une grossesse est diagnostiquée, il faut arrêter immédiatement le traitement par inhibiteur de l'ECA et, si nécessaire, instaurer un autre traitement.

L'exposition à un inhibiteur de l'ECA pendant les second et troisième trimestres de la grossesse est fœtotoxique chez l'humain (insuffisance rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et toxique pour le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Si une exposition à un inhibiteur de l'ECA est survenue à partir du second trimestre de la grossesse, il est conseillé d'effectuer une vérification échographique de la fonction rénale et du crâne. Les nouveau-nés dont la mère a reçu un inhibiteur de l'ECA doivent être étroitement surveillés afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Comme aucune information n'est disponible concernant l'utilisation de Lisinopril Grindeks pendant l'allaitement, Lisinopril Grindeks est déconseillé ; d'autres traitements dont le profil de sécurité pendant l'allaitement est mieux établi sont préférables, en particulier lors d'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

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

Lors de la conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il faut tenir compte d'éventuels épisodes de vertiges et de fatigue.

4.8 Effets indésirables

Lors de traitement par Lisinopril Grindeks et par d'autres inhibiteurs de l'ECA, on a observé et rapporté les effets indésirables suivants, avec les fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : diminution du taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite

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

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : hypoglycémie

Affections psychiatriques et du système nerveux

Fréquent : vertiges, céphalée

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

Rare : confusion mentale, troubles olfactifs

Fréquence indéterminée : symptômes dépressifs, syncope

Affections cardiaques et vasculaires

Fréquent : effets orthostatiques (notamment 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, syndrome de Raynaud

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux

Peu fréquent : rhinite

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, vomissements

Peu fréquent : nausées, douleur abdominale et indigestion

Rare : sécheresse de la bouche

Très rare : pancréatite, angiœdème intestinal, hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rash, prurit

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

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

On a signalé un complexe de symptômes qui peut comprendre un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs (AAN), augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges (VS), éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : insuffisance rénale

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rare : oligurie/anurie

Affections endocriniennes

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

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : impuissance

Rare : gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Fatigue, asthénie

Investigations

Peu fréquent : augmentation du taux sanguin d'urée, augmentation de la créatinine sérique, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie

Rare : augmentation de la bilirubine sérique, hyponatrémie

Les données de sécurité issues d'études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré par les patients pédiatriques hypertendus et que le profil de sécurité dans cette classe d'âge est similaire 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 à 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

On ne dispose que de données limitées sur le surdosage chez l'humain. Les symptômes associés à un surdosage en inhibiteur de l'ECA peuvent être les suivants : hypotension, choc circulatoire, déséquilibres électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, anxiété et toux.

Le traitement recommandé en cas de surdosage est la perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position de choc. Si disponible, on peut envisager l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie intraveineuse. Si la prise est récente, prendre alors des mesures visant à éliminer Lisinopril Grindeks (p. ex. vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate de sodium). Lisinopril Grindeks peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). En cas de bradycardie réfractaire au traitement, l'implantation d'un pacemaker est indiquée. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine devraient être fréquemment surveillés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'ECA, simple, 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 transformation de l'angiotensine I en peptide angiotensine II vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution des taux d'angiotensine II, ce qui induit une diminution de l'activité vasopressive et de la sécrétion d'aldostérone. Cette diminution peut entraîner une augmentation des taux sériques de potassium.

Effets pharmacodynamiques

Alors que le mécanisme par lequel le Lisinopril abaisse la tension artérielle est principalement considéré comme la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril est antihypertenseur même chez les patients atteints d'hypertension avec faible taux de rénine. L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine. Il reste à déterminer si l'augmentation du taux de bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur, joue un rôle dans les effets thérapeutiques du lisinopril.

Efficacité et sécurité cliniques

L'effet du lisinopril sur la mortalité et la morbidité a été étudié en cas d'insuffisance cardiaque, en comparant l'effet d'une forte dose (32,5 mg ou 35 mg une fois par jour) et d'une faible dose (2,5 mg ou 5 mg une fois par jour). Dans une étude sur 3 164 patients, avec une durée de suivi médiane de

46 mois pour les patients survivants, le lisinopril à dose élevée entraînait une diminution du risque de 12 % du critère d'évaluation combiné de mortalité toutes causes confondues et d'hospitalisation toutes causes confondues ($p=0,002$) et une réduction de 8 % du risque d'hospitalisation toutes causes confondues et d'hospitalisation cardiovasculaire ($p=0,036$), par rapport à une faible dose. On observait une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues (8 % ; $p=0,128$) et de mortalité cardiovasculaire (10 % ; $p=0,073$). Dans une analyse post-hoc, le nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque diminuait de 24 % ($p=0,002$) chez les patients traités avec des doses élevées de lisinopril, par rapport à ceux traités avec une faible dose. Les bénéfices symptomatiques étaient similaires chez les patients traités avec des doses fortes ou faibles doses de lisinopril.

Les résultats de l'étude ont montré que chez les patients traités avec des doses fortes ou faibles de lisinopril, le profil général des effets indésirables était similaire en termes de nature et de fréquence. Les effets indésirables prévisibles associés à l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA (p. ex. l'hypotension et l'insuffisance rénale) étaient gérables et menaient rarement à l'arrêt du traitement. Par rapport aux patients recevant de faibles doses, la toux était moins fréquente chez les patients traités avec une forte dose de lisinopril.

Dans l'étude GISSI-3, qui utilisait un design factoriel 2 x 2 pour comparer les effets du lisinopril et du trinitrate de glycéryle, administrés en monothérapie ou en association pendant 6 semaines, avec ceux du groupe témoin, chez 19 394 patients traités dans les 24 heures qui suivent un infarctus aigu du myocarde, le lisinopril induisait une diminution statistiquement significative du risque de mortalité de 11 %, par rapport au groupe témoin ($2p=0,03$). Avec la nitroglycérine, la diminution du risque n'était pas significative, mais l'association lisinopril + nitroglycérine induisait une diminution significative du risque de mortalité de 17 %, par rapport au groupe témoin ($2p=0,02$). Dans les sous-groupes de personnes âgées (> 70 ans) et de femmes, prédéfinis comme patients à risque élevé de mortalité, on a observé un bénéfice significatif pour un critère combiné de mortalité et de fonction cardiaque. Chez tous les patients, y compris dans les sous-groupes à haut risque, le critère d'évaluation combiné à 6 mois a montré un bénéfice significatif chez les patients traités par lisinopril ou lisinopril + nitroglycérine pendant 6 mois, ce qui indique un effet préventif du lisinopril. Comme attendu avec tout traitement vasodilatateur, on a observé une augmentation des incidences d'hypotension et de troubles de la fonction rénale, associée au traitement par lisinopril, mais cette augmentation n'était pas associée à une augmentation proportionnelle de la mortalité.

Dans une étude randomisée et multicentrique en double aveugle et comparant le lisinopril à un antagoniste du calcium chez 335 patients hypertendus avec diabète de type 2 et néphropathie débutante caractérisée par une micro-albuminurie, le lisinopril (10 à 20 mg une fois par jour, pendant 12 mois) diminuait la pression systolique/diastolique de 13/10 mm Hg, et l'excrétion urinaire d'albumine de 40 %. Comparativement à l'antagoniste du calcium, qui entraînait une réduction similaire de la tension artérielle, les patients traités par lisinopril montraient une diminution significativement plus importante du taux d'excrétion urinaire de l'albumine ; cela indique que l'action inhibitrice du lisinopril sur l'ECA diminuait la micro-albuminurie par un mécanisme direct sur les tissus rénaux en plus de son effet de réduction de la pression sanguine.

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

Médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine (SRA)

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IECA) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été évaluée dans deux grandes études randomisées et contrôlées (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 menée sur des patients avec antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou avec diabète de type 2 avec signes de lésion des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été menée sur des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie diabétique.

Par rapport à une monothérapie, ces études n'ont pas montré d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des résultats rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'on a observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Comme leurs propriétés pharmacodynamiques sont similaires, ces résultats sont également pertinents pour d'autres inhibiteurs de l'ECA et ARA II.

Les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 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 évalué le bénéfice de l'ajout d'aliskirène à un traitement standard par IECA ou ARA II chez des patients avec diabète de type 2 et insuffisance rénale chronique, avec ou sans maladie cardiovasculaire. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès cardiovasculaires et les accidents vasculaires cérébraux étaient numériquement plus fréquents dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo ; les événements indésirables et certains événements indésirables graves d'intérêt (hyperkaliémie, hypotension et insuffisance rénale) étaient rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskirène que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique portant sur 115 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de moins de 50 kg recevaient 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients de 50 kg ou plus recevaient 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril une fois par jour. Après 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour induisait une diminution dose-dépendante de la pression sanguine, et une efficacité antihypertensive constante était démontrée pour les doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé dans une phase de sevrage ; la pression diastolique augmentait d'environ 9 mm Hg chez les patients randomisés dans le groupe placebo, par rapport aux patients randomisés qui restaient aux doses moyennes et élevées de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril était constant dans plusieurs sous-groupes démographiques : âge, stade Tanner, sexe et origine ethnique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Après administration orale de lisinopril, le pic de concentration sérique survient environ dans les 7 heures ; cependant, chez les patients avec infarctus aigu du myocarde, le délai d'obtention du pic de concentration sérique a tendance à être plus court. Sur base de la récupération urinaire, l'étendue moyenne de l'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une variabilité entre patients de 6 à 60 % dans la plage de doses étudiée (5 à 80 mg). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, la biodisponibilité absolue est diminuée d'environ 16 %. La consommation d'aliments n'affecte pas l'absorption du lisinopril.

Distribution

Le lisinopril ne semble pas lié aux protéines sériques, sauf à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) circulante. Des études sur le rat indiquent que le lisinopril franchit de manière limitée la barrière hémato-encéphalique.

Élimination

Le lisinopril ne subit aucune biotransformation et s'élimine totalement par voie urinaire, sous forme inchangée. En cas d'administration répétée, le lisinopril a une demi-vie efficace d'accumulation de 12,6 heures. Chez des volontaires sains, la clairance du lisinopril est d'environ 50 mL/min. La

diminution de la concentration sérique montre une phase terminale prolongée qui n'entraîne pas d'accumulation du médicament. Cette phase terminale reflète probablement la saturation de la liaison à l'ECA et n'est pas proportionnelle à la dose.

Insuffisance hépatique

Chez les patients cirrhotiques, l'insuffisance hépatique induisait une diminution de l'absorption du lisinopril (d'environ 30 % sur bas de la récupération dans l'urine) et une augmentation de l'exposition (d'environ 50 %) par rapport aux volontaires sains, suite à une diminution de la clairance.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale diminue l'élimination du lisinopril qui s'effectue par voie rénale, mais cette diminution n'est cliniquement importante que si 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'ASC moyenne augmentait seulement de 13 % ; en cas d'insuffisance rénale sévère, l'ASC augmentait d'un facteur 4,5 (clairance de la créatinine de 5 à 30 mL/min).

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse. Pendant une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de lisinopril diminuaient en moyenne de 60 %, avec une clairance de dialyse de 40 à 55 mL/min.

Insuffisance cardiaque

Les patients avec insuffisance cardiaque présentent une plus grande exposition au lisinopril que les sujets sains (augmentation de l'ASC moyenne de 125 %), mais sur bas de la récupération urinaire de lisinopril, l'absorption est réduite d'environ 16 % par rapport aux sujets sains.

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans avec DFG supérieur à 30 mL/min/1,73 m². Après l'administration de doses comprises entre 0,1 et 0,2 mg/kg, les concentrations plasmatiques maximales à l'équilibre du lisinopril étaient atteintes en 6 heures et la magnitude de l'absorption observée sur base de la récupération urinaire était de 28 %. Ces valeurs sont similaires avec celles observées antérieurement chez les adultes. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} observées chez les enfants dans cette étude étaient similaires à celles observées chez les adultes.

Patients âgés

Les patients âgés présentent des valeurs de concentration sanguine et d'ASC plus élevées (d'environ 60 %) que les patients plus jeunes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité préclinique issues des études classiques de pharmacologie générale, de toxicologie d'administrations répétées, de génotoxicité et de potentiel carcinogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain. La classe des inhibiteurs de l'ECA induit des effets indésirables sur le développement fœtal tardif et entraîne de la mortalité fœtale et des anomalies congénitales, particulièrement au niveau du crâne. On a également rapporté une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérin et une persistance du canal artériel. On considère que ces anomalies du développement sont dues en partie à une action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénal-angiotensine fœtal, et en partie à une ischémie résultant d'une hypotension maternelle et d'une diminution de la circulation sanguine fœto-placentaire et de l'apport d'oxygène et de nutriments au fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium (E341)

Amidon de maïs
Mannitol (E421)
Crospovidone (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E572)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimé :

18 mois

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimé et Lisinopril Grindeks 20 mg comprimé :

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimé :

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

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimé et Lisinopril Grindeks 20 mg comprimé :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/PVC/PVDC

Chaque plaquette contient 10 ou 14 comprimés.

Chaque boîte contient 14, 28, 30, 56, 60, 84 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083205

Fax : +371 67083505

E-mail : grindeks@grindeks.lv

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lisinopril Grindeks 5 mg comprimé= BE661163

Lisinopril Grindeks 10 mg comprimé= BE661164

Lisinopril Grindeks 20 mg comprimé= BE661165

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

Date de première autorisation: xx/xxxx

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 02/2023.