

ANNEXE III

VERSION MODIFIÉE DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DE L'ÉTAT MEMBRE DE RÉFÉRENCE

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 7 (5)

Concernant Lisinopril Biochemie et marques apparentées.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nom de fantaisie 5 mg, comprimés
Nom de fantaisie 10 mg, comprimés
Nom de fantaisie 20 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé contient 5,44 ou 21,77 mg de lisinopril dihydrate, correspondant à respectivement 5 mg, 10 mg et 20 mg de lisinopril.

Pour les excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Les comprimés à 5 mg sont blancs, ronds, non enrobés, plats, d'un diamètre de 8 mm et pourvus d'une rainure des deux cotés.

Les comprimés à 10 mg sont rose clair, ronds, non enrobés, biconvexes, d'un diamètre de 7 mm et pourvus d'une rainure.

Les comprimés à 20 mg sont rose, ronds, non enrobés, biconvexes, d'un diamètre de 9 mm et pourvus d'une rainure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle

Ce médicament peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes d'antihypertenseurs, comme par exemple les diurétiques thiazidiques.

Traitement de l'insuffisance cardiaque, en association à des diurétiques non épargnants potassiques et si nécessaire, aux digitaliques.

Traitement de l'infarctus aigu du myocarde (IAM), dans les 24 heures après le début de l'IAM, chez des patients hémodynamiquement stables (pression systolique > 100 mm Hg, taux de créatinine sérique < 177 µmol/l (2,0 mg/10 ml) et protéinurie < 500 mg/24 heures).

Le lisinopril doit être administré en complément du traitement standard habituel de l'infarctus du myocarde (dérivés nitrés, thrombolytiques, acide acétylsalicylique et bêtabloquants).

Complications rénales chez des patients diabétiques (Type II)

Traitement de la maladie rénale pour les patients hypertendus souffrant d'un diabète sucré de type II avec néphropathie débutante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mise en garde

Une hypotension manifeste peut survenir après la première dose chez des patients à risque accru (patients ayant une déplétion hydrique et/ou sodée, p.ex. après dialyse, vomissements, diarrhée, ou en cas de traitement concomitant par diurétiques, patients atteints d'insuffisance cardiaque,

d'hypertension sévère ou d'hypertension rénovasculaire). L'initiation du traitement nécessite si possible, une correction préalable de la déplétion hydrique et/ou sodée, l'arrêt ou la diminution posologique des diurétiques pendant les 2 à 3 jours précédant l'instauration du traitement par IEC et le traitement doit être instauré par la dose unique la plus basse possible, soit 2,5 mg de lisinopril, à prendre le matin.

Les patients ayant un risque accru d'hypotension aiguë sévère doivent être placés sous surveillance stricte, de préférence en milieu hospitalier, pendant la période au cours de laquelle on s'attend à l'effet maximal (en général au moins 8 heures) après l'administration de la première dose et chaque fois qu'on augmentera la dose d'IEC et/ou de diurétiques. Ceci est également valable pour les patients atteints d'angine de poitrine ou de pathologie cérébrovasculaire, chez qui une diminution importante de la pression artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Chez les patients qui souffrent d'hypertension maligne ou d'une maladie cardiaque sévère, le traitement doit être instauré et adapté en milieu hospitalier.

Sauf autre prescription, les doses suivantes sont recommandées:

Hypertension artérielle:

La dose initiale recommandée est de 5 à 10 mg le matin. La dose doit être augmentée jusqu'à l'obtention d'un contrôle maximal de la pression artérielle. Il faut respecter un intervalle d'au moins 3 semaines entre deux augmentations de la posologie.

La dose d'entretien habituelle est de 20 mg de lisinopril une fois par jour, mais on peut utiliser des doses allant jusqu'à un maximum de 80 mg une fois par jour.

Une dose initiale plus faible (2,5 mg de lisinopril le matin) est nécessaire chez des patients ayant une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque, chez les patients qui ne tolèrent pas l'arrêt du traitement diurétique, chez les patients présentant une déplétion en hydrique et/ou sodée (p.ex. après vomissements, diarrhée ou traitement par diurétiques), chez les patients atteints d'hypertension sévère ou rénovasculaire et chez les patients âgés.

Insuffisance cardiaque

Le lisinopril peut être administré en complément d'un traitement chronique par diurétiques et digitaliques.

La posologie initiale est de 2,5 mg de lisinopril le matin. La dose d'entretien doit être augmentée par paliers, en augmentant chaque fois de 2,5 mg.

La dose doit être augmentée en fonction de la réaction du patient au traitement. La période entre deux augmentations de doses doit être d'au moins 2 semaines, et de préférence 4 semaines. La dose d'entretien habituelle est de 5 à 20 mg une fois par jour. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale de 35 mg de lisinopril (voir précautions ci-dessus).

Infarctus aigu du myocarde

Le lisinopril doit être administré en complément du traitement standard usuel de l'infarctus du myocarde.

Le traitement par le lisinopril peut être instauré dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes, à condition que le patient soit hémodynamiquement stable. La dose initiale est de 5 mg de lisinopril, suivie par 5 mg après 24 heures, 10 mg après 48 heures et ensuite 10 mg une fois par jour. Les patients dont la pression systolique est faible (120 mm Hg ou moins) au début du traitement ou pendant les 3 premiers jours après l'infarctus doivent être traités par une dose plus faible - 2,5 mg (voir rubrique 4.4). En cas d'hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg), on peut administrer une posologie d'entretien quotidienne maximale de 5 mg, réduite si nécessaire à 2,5 mg. Si

l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure) malgré une diminution de la dose quotidienne à 2,5 mg, il faudra arrêter le lisinopril.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines. La dose d'entretien minimale est de 5 mg de lisinopril par jour. Les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque doivent poursuivre le traitement (voir rubrique 4.4).

Le lisinopril peut être associé à une administration intraveineuse ou transdermique de nitroglycérine.

Complications rénales du diabète sucré

Chez les patients hypertendus atteints d'un diabète sucré de type II, la posologie quotidienne s'élève à 10 mg de lisinopril en une prise et si cela est nécessaire, la posologie peut être portée à 20 mg une fois par jour pour obtenir une pression artérielle diastolique (mesurée en position assise) inférieure à 90 mmHg.

Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée

En cas de clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min et chez les patients âgés (plus de 65 ans):

La dose initiale est de 2,5 mg de lisinopril le matin.

La posologie d'entretien habituelle est de 5 à 10 mg de lisinopril par jour, en fonction de la réponse tensionnelle. Il ne faut pas dépasser la posologie quotidienne maximale de 20 mg de lisinopril.

Il est conseillé d'arrêter l'administration de diurétiques 2 à 3 jours avant le début du traitement par le lisinopril. Le risque d'hypotension due au lisinopril peut être réduit soit en arrêtant l'administration du diurétique, soit en augmentant l'apport de sel avant d'instaurer le traitement par le lisinopril.

Le lisinopril peut être pris indépendamment des repas, mais avec une quantité suffisante de liquide. Le lisinopril ne doit être pris qu'une fois par jour.

Enfants

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation du lisinopril n'ont pas été étudiées chez l'enfant. Dès lors, l'utilisation chez les enfants n'est pas recommandée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou aux autres IEC.
- Antécédents d'oedème angioneurotique associé à l'emploi d'un IEC, d'oedème angioneurotique héréditaire ou idiopathique (voir rubrique 4.4)
- Sténose aortique ou mitrale hémodynamiquement significative ou cardiomyopathie hypertrophique
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg avant le début du traitement par le lisinopril
- Grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6)
- En cas d'utilisation simultanée du lisinopril et de membranes hautement perméables en poly(acrylonitrile, sodium-2-méthylallyl-sulfonate) (p.ex. AN69) pour dialyse urgente, il existe un risque de réactions anaphylactiques (réactions d'hypersensibilité qui peuvent aboutir à l'état de choc). Cette association doit donc être évitée soit en utilisant d'autres médicaments que les IEC pour le traitement de l'hypertension artérielle et/ou de l'insuffisance cardiaque, soit en utilisant d'autres membranes de dialyse (voir rubrique 4.4)
- Choc cardiogénique
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Patients hémodynamiquement instables après un infarctus aigu du myocarde.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le traitement par le lisinopril doit être instauré en milieu hospitalier si les patients reçoivent des doses élevées ou répétées de diurétiques (> 80 mg de furosémide), chez les patients atteints d'hypovolémie, d'hyponatémie (natrémie < 130 mmol/l), en cas d'hypotension préalable, d'insuffisance cardiaque instable, d'altération de la fonction rénale, ou chez les patients traités par des doses élevées de vasodilatateurs, ainsi que chez les patients âgés de 70 ans ou plus.

Hypotension

Le lisinopril peut provoquer une diminution marquée de la pression artérielle, en particulier après la première dose. L'hypotension symptomatique est rarement observée chez des patients atteints d'hypertension non compliquée. Elle est plus fréquente chez les patients qui présentent une déplétion hydrique ou sodée, à la suite d'un traitement par diurétiques, un régime pauvre en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements.

L'hypotension symptomatique s'observe principalement chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, avec ou sans insuffisance rénale associée. Ce phénomène est plus fréquent chez les patients qui reçoivent des doses élevées de diurétiques de l'anse, qui présentent une hyponatrémie ou une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous contrôle médical strict, de préférence en milieu hospitalier, par des doses faibles, en augmentant prudemment les doses, et en contrôlant simultanément la fonction rénale et la kaliémie. Si possible, le traitement par diurétiques doit être temporairement interrompu. Les mêmes précautions valent pour les patients atteints d'affections cardiaques ischémiques ou d'affections cérébrovasculaires, chez qui une diminution excessive de la pression artérielle peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en position couchée et il peut être nécessaire d'envisager un remplissage à l'aide de solution physiologique administrée par voie intraveineuse. L'atropine peut être nécessaire pour le traitement de la bradycardie associée. L'apparition d'hypotension après la dose initiale n'exclut pas une titration ultérieure prudente du médicament, après le traitement efficace de l'hypotension.

Si une hypotension non aiguë devient symptomatique chez des patients atteints de pathologie cardiaque, il peut être nécessaire de diminuer la dose et/ou d'arrêter le traitement par diurétique et/ou lisinopril.

Si possible, le traitement par diurétiques sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par le lisinopril.

Hypotension en cas d'infarctus aigu du myocarde

Le traitement par le lisinopril ne doit pas être instauré chez des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde, s'il existe un risque supplémentaire d'exacerbation hémodynamique ultérieure sévère après traitement par un vasodilatateur. Ceci vaut également pour les patients dont la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mm Hg ou atteints de choc cardiogénique. La posologie d'entretien doit être réduite à 5 mg, ou temporairement à 2,5 mg, en cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mm Hg. Le traitement des patients atteints d'infarctus aigu du myocarde par le lisinopril peut provoquer une hypotension sévère.

En cas d'hypotension persistante (pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), il faut arrêter l'administration du lisinopril.

Les patients dont la fonction cardiaque est sévèrement diminuée après un infarctus aigu du myocarde ne doivent recevoir du lisinopril que s'ils sont hémodynamiquement stables.

Hypertension rénovasculaire/sténose de l'artère rénale

Il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lorsque des patients atteints d'hypertension rénovasculaire et de sténose bilatérale préexistante des artères rénales ou de sténose de l'artère rénale d'un rein unique sont traités par le lisinopril.

Un traitement par diurétiques peut être un facteur favorisant. Une dégradation de la fonction rénale peut apparaître, avec des modifications minimales de la créatinine sérique, même chez des patients atteints de sténose unilatérale de l'artère rénale. Chez ces patients le traitement doit être instauré en milieu hospitalier, sous surveillance médicale stricte, en commençant par une dose faible, suivie par une augmentation prudente de la dose. Le traitement par diurétiques doit être interrompu, et il faut contrôler la fonction rénale pendant la première semaine du traitement.

il faut contrôler la fonction rénale pendant la première semaine du traitement.

Insuffisance rénale

Le lisinopril est contre-indiqué chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3). Le lisinopril doit être utilisé avec la prudence qui s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, chez qui il peut être nécessaire d'administrer des doses plus faibles ou plus espacées (voir rubrique 4.2.).

On peut s'attendre à des modifications de la fonction rénale chez des personnes sensibles, par inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. Il faudra donc le cas échéant un bon suivi de la fonction rénale pendant le traitement chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Une altération de la fonction rénale liée à l'utilisation du lisinopril a essentiellement été observée chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque sévère ou d'une affection rénale sous-jacente, y compris la sténose des artères rénales. L'insuffisance rénale associée au traitement par le lisinopril est habituellement réversible si on la découvre rapidement et moyennant un traitement approprié.

Certains patients hypertendus qui n'étaient pas atteints d'une affection rénale pré-existante évidente ont présenté des élévations du taux d'urée et de créatinine sériques lorsque le lisinopril a été associé à un diurétique. Une telle situation doit conduire à diminuer la dose ou arrêter le traitement par lisinopril ou diurétique.

En cas d'infarctus aigu du myocarde, le traitement par le lisinopril ne doit pas être instauré chez des patients qui présentent des signes d'altération de la fonction rénale, définie par un taux de créatinine sérique ≥ 177 micromol/l (2,0 mg/10 ml) et/ou une protéinurie supérieure à 500 mg/24 heures. Si l'altération de la fonction rénale apparaît au cours du traitement par le lisinopril (clairance de la créatinine sérique < 30 ml/min ou doublement de la valeur d'avant le traitement), l'utilisation du lisinopril doit être interrompue.

L'expérience concernant l'administration du lisinopril à des patients ayant eu une transplantation rénale est limitée. Par conséquent un traitement par le lisinopril est en général déconseillé chez ces patients.

Hémodialyse

En cas d'utilisation simultanée du lisinopril et de membranes hautement perméables en poly (acrylonitrile, sodium-2-méthylallyl-sulfonate) (p.ex. AN69) pendant une dialyse urgente ou une hémofiltration, il existe un risque de réactions anaphylactiques telles que gonflement du visage, flush, hypotension et dyspnée dans les premières minutes après le début de l'hémodialyse. Il est conseillé d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un autre médicament antihypertenseur pour le traitement de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

Hyperkaliémie

Une hyperkaliémie peut survenir pendant le traitement par le lisinopril, particulièrement chez des patients atteints d'une insuffisance rénale et/ou d'une insuffisance cardiaque. Des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique ne sont en général pas conseillés étant donné qu'ils peuvent entraîner des élévations de la kaliémie. Si on estime que l'utilisation simultanée des substances susmentionnées est nécessaire, leur utilisation doit être associée à un contrôle régulier de la kaliémie.

Hyperaldostérionisme primaire

Les patients atteints d'hyperaldostérionisme primaire ne réagissent habituellement pas aux antihypertenseurs dont l'action repose sur une inhibition du système rénine-angiotensine. Dès lors, l'utilisation du lisinopril n'est pas conseillée.

Protéinurie

Une protéinurie peut survenir, notamment chez les patients présentant une altération préalable de la fonction rénale, ou lors de l'administration de doses relativement élevées du lisinopril. Chez les patients présentant une protéinurie cliniquement significative (plus de 1 g/jour), le lisinopril ne doit être administré qu'après évaluation critique du risque et du bénéfice du traitement; et les paramètres cliniques et biologiques doivent également être régulièrement contrôlés.

Patients âgés

Certains patients âgés peuvent réagir davantage aux IEC que les patients jeunes. Il est conseillé de débiter par une dose initiale faible (2,5 mg de lisinopril) et de surveiller la pression artérielle, d'évaluer la fonction rénale et/ou les paramètres biologiques représentatifs pendant la phase initiale du traitement.

Aphérèse des lipides LDL/traitement désensibilisant

L'utilisation d'un IEC pendant une aphérèse des LDL (low density lipoproteins) avec du sulfate de dextran peut provoquer des réactions anaphylactiques mortelles.

Des réactions anaphylactiques mortelles (p.ex. chute de la pression artérielle, dyspnée, vomissements, réactions cutanées allergiques) peuvent également apparaître en cas d'administration du lisinopril pendant un traitement désensibilisant aux venins d'insectes (p.ex. dard d'abeille, de guêpe).

Si une aphérèse des LDL ou un traitement désensibilisant aux venins d'insectes sont nécessaires, le lisinopril doit être temporairement remplacé par un autre médicament (hors autres IEC) destiné au traitement de l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque.

Oedème angioneurotique (voir rubrique 4.3)

Un oedème angioneurotique du visage, des membres, des lèvres, des membranes muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx peut survenir chez des patients traités par IEC, y compris le lisinopril. Il apparaît surtout pendant les premières semaines du traitement. Cependant, dans de rares cas, un oedème angioneurotique sévère peut se développer après un traitement prolongé par un IEC. Dans de pareils cas, l'administration du lisinopril doit être immédiatement arrêtée et remplacé par un traitement appartenant à une autre classe médicamenteuse.

Dans les cas où le gonflement est limité au visage et aux lèvres, l'affection disparaît généralement sans traitement. Cependant, les antihistaminiques peuvent être utiles pour soulager les symptômes.

Les patients ayant des antécédents d'oedème angioneurotique non lié à un traitement par un IEC, présentent un risque accru de développer un oedème angioneurotique lorsqu'ils prennent un IEC. Un oedème angioneurotique impliquant la langue, la glotte et/ou le larynx peut être fatal. On pratiquera un traitement urgent, incluant entre autres: une injection sous-cutanée immédiate de 0,3 à 0,5 mg de solution d'épinephrine 1 :1000 ou une injection intraveineuse lente d'épinephrine 0,1 mg/ml (respectez les instructions de préparation) sous contrôle de l'ECG et de la pression artérielle. Les patients doivent être hospitalisés. Il faut surveiller correctement les patients pendant un minimum de 12 à 24 heures, dans le but de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant que le patient ne quitte l'hôpital.

Les IEC provoquent davantage d'oedème angioneurotique chez les patients de race noire par rapport aux autres patients.

Sténose aortique/hypertrophie myocardique

Il faut utiliser les IEC avec précaution chez les patients présentant un obstacle à l'éjection ventriculaire gauche. Si l'hypertrophie est hémodynamiquement significative, le lisinopril est contre-indiqué.

Neutropénie/agranulocytose

Le risque de neutropénie est lié à la dose et au type d'IEC et dépend de l'état clinique du patient. Il est rarement observé chez des patients atteints d'hypertension non compliquée, mais elle peut survenir chez des patients atteints d'insuffisance rénale, notamment lorsqu'elle est associée à une collagénose (p.ex. lupus érythémateux disséminé ou sclérodermie) ou en cas de traitement simultané par des agents immunosuppresseurs. Il faut pratiquer des numérations régulières des globules blancs chez ces patients. Ce phénomène est réversible après l'arrêt du traitement par IEC.

Toux

La toux a été rapportée pendant un traitement par IEC. Il s'agit généralement d'une toux sèche et non-productive, qui disparaît à l'arrêt du traitement.

Chirurgie/anesthésie

Le lisinopril peut provoquer une hypotension ou même un choc hypotensif chez les patients subissant un acte chirurgical majeur ou au cours d'une anesthésie par médicaments produisant une hypotension. Cette hypotension peut être corrigée par une augmentation du volume circulant (voir rubrique 4.5). Le traitement par le lisinopril doit être arrêté le jour précédant l'intervention.

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

Diurétiques

Lorsque des diurétiques sont administrés en même temps que le lisinopril, l'effet antihypertenseur est généralement additif.

Les patients déjà traités par des diurétiques, et principalement ceux présentant une déplétion hydrique et/ou sodée, peuvent présenter une diminution excessive de la pression artérielle après le début du traitement par le lisinopril. Le risque d'hypotension symptomatique pendant le traitement par le lisinopril peut être minimisé en arrêtant le diurétique avant l'instauration du traitement par le lisinopril (voir rubriques 4.2 et 4.4), en augmentant l'apport hydrique et/ou sodé avant la prise et en débutant le traitement avec des doses plus faibles d'IEC. Toute augmentation ultérieure de la dose doit se faire avec précaution.

Diurétiques d'épargne potassique et suppléments de potassium

Les diurétiques d'épargne potassique peuvent avoir un effet hyperkaliémiant, surtout en cas d'altération de la fonction rénale. Les IEC diminuent la perte de potassium induite par les diurétiques. L'administration de diurétiques d'épargne potassique (comme p.ex. spironolactone, triamtérene ou amiloride), de suppléments de potassium ou de substituts du sel contenant du potassium peuvent entraîner une augmentation significative de la kaliémie. Si un traitement associant le lisinopril et les substances susmentionnées est estimé nécessaire à la suite d'une hypokaliémie démontrée, il sera réalisée avec prudence, et associé à un contrôle fréquent de la kaliémie.

Chlorure de sodium

Le chlorure de sodium réduit la baisse de la pression artérielle et des symptômes d'insuffisance cardiaque et améliore de ce fait l'effet du lisinopril.

Antihypertenseurs

Ils renforcent l'effet antihypertenseur du lisinopril.

Analgésiques et anti-inflammatoires (p.ex. acide acétylsalicylique, indométacine)

Ils peuvent diminuer l'effet antihypertenseur du lisinopril.

Lithium

L'administration simultanée d'IEC et de lithium peut diminuer l'excrétion de lithium. L'utilisation de sels de lithium nécessite donc une surveillance soigneuse des taux sériques de lithium. La posologie doit être adaptée le cas échéant.

Alcool

Les IEC renforcent l'effet de l'alcool. L'alcool augmente l'effet antihypertenseur des IEC.

Anesthésiques/narcotiques/hypnotiques

Les IEC peuvent renforcer l'effet hypotenseur de certains anesthésiques (l'anesthésiste doit donc être informé du traitement par le lisinopril).

Sympathicomimétiques

Ils peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC. Les patients doivent être soigneusement surveillés pour confirmer que l'effet désiré est obtenu.

Le risque de leucopénie augmente en cas de traitement concomitant par l'allopurinol, les cytostatiques ou les agents immunosuppresseurs, les corticostéroïdes systémiques ou la procainamide.

Antidiabétiques oraux (p.ex. sulfonylurées/biguanides, insuline)

Les IEC peuvent renforcer les effets hypoglycémisants des antidiabétiques, particulièrement durant les premières semaines de l'association thérapeutique.

Antiacides

Les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité des IEC.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'administration d'un AINS peut diminuer l'effet antihypertenseur du lisinopril. Le lisinopril exerce un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie, tandis que la fonction rénale peut s'altérer. Ces effets sont en principe réversibles et se manifestent principalement chez des patients présentant une fonction rénale altérée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse: le lisinopril est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Il n'existe pas d'études appropriées réalisées dans l'espèce humaine. Les IEC traversent le placenta, et peuvent provoquer des affections foetales et néonatales allant jusqu'au décès s'ils sont administrés à des femmes enceintes.

L'exposition foetale à des IEC pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse peut entraîner une hypotension néonatale, une insuffisance rénale, des malformations du visage ou du crâne et/ou un décès.

On a également rapporté un oligohydramnios chez la mère, reflétant une diminution de la fonction rénale du fœtus. Des raccourcissements des membres, des malformations du crâne, une hypoplasie pulmonaire et un retard de croissance intra-utérin ont été observés en relation à l'oligohydramnios.

Les nouveau-nés, exposés in utero aux IEC, doivent être suivis attentivement à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie.

En cas d'oligurie, un traitement pour rétablir pression artérielle et de la perfusion rénale doit être instauré.

Retard de croissance intra-utérin, prématurité, persistance du canal artériel et mort foetale ont également été rapportés, mais on ne sait pas avec certitude s'ils sont provoqués par l'IEC ou par une maladie sous-jacente chez la mère.

On ne sait pas si l'exposition aux IEC limitée au premier trimestre peut avoir un effet défavorable sur le fœtus. Les femmes qui deviennent enceintes pendant un traitement par IEC doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement: les IEC sont excrétés dans le lait maternel. Leur effet sur les nourrissons nourris au sein n'a pas été étudié. Lorsque la mère est traitée par IEC, l'allaitement est déconseillé.

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

Il n'y a pas d'études évaluant l'effet sur l'aptitude à conduire. Lors de la conduite de véhicule ou de la manipulation de machines, il faut tenir compte du risque de fatigue et de vertiges .

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant un traitement par le lisinopril et d'autres IEC.

Système cardiovasculaire

Au début du traitement ou lorsqu'on augmente la dose du lisinopril et/ou du diurétique, on peut parfois observer une hypotension. Ceci se produit surtout chez les patients qui présentent un risque accru, c'est-à-dire les patients ayant une déplétion hydrique ou sodée après traitement par diurétiques, les patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'hypertension sévère ou rénale.

Des symptômes tels que vertiges, sensation de fatigue, troubles visuels, rarement accompagnés de perte de connaissance (syncope) peuvent survenir.

Des cas isolés de tachycardie, palpitations, troubles du rythme cardiaque, douleurs thoraciques, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accidents ischémiques transitoires et accidents vasculaires cérébraux ont été signalés après utilisation d'IEC, en association à une chute prononcée de la pression artérielle.

En cas d'administration du lisinopril à des patients ayant présenté un infarctus aigu du myocarde, on peut voir un bloc AV du deuxième ou du troisième degré et/ou une hypotension sévère et/ou une insuffisance rénale, et dans de rares cas un choc cardiogénique – surtout dans les 24 premières heures.

Reins

Une insuffisance rénale peut apparaître ou s'aggraver. Des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Une protéinurie, en partie associée à une altération simultanée de la fonction rénale, a également été observée.

Système respiratoire

Peuvent apparaître parfois toux sèche, maux de gorge, voix rauque et bronchite, et rarement dyspnée, sinusite, rhinite, bronchospasmes/asthme, infiltration pulmonaire, stomatite, glossite et bouche sèche.

Dans des cas individuels, une obstruction fatale des voies respiratoires supérieures s'est produite, consécutive à un oedème angioneurotique (voir rubrique 4.4).

Des cas isolés d'alvéolite allergique (pneumonie à éosinophiles) sont liés à des traitements par le lisinopril.

Tractus gastro-intestinal/foie

Parfois on observe nausées, douleurs gastriques et indigestion, rarement vomissements, diarrhée, constipation et manque d'appétit.

Dans de rares cas, les IEC peuvent provoquer un syndrome d'ictère cholestatique, une nécrose hépatique sévère brutale et le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. L'apparition d'un ictère chez des patients qui prennent des IEC nécessite l'arrêt du traitement, et le patient doit être examiné par un médecin.

Des cas individuels d'insuffisance hépatique, d'hépatite, de diminution de la fonction hépatique, de pancréatite et d'iléus ont été décrits.

Peau/vaisseaux

Parfois, des réactions cutanées allergiques telles qu'éruption cutanée, dans de rares cas prurit, urticaire, de même qu'oedème angioneurotique du visage, des lèvres et/ou des membres ont été rapportés.

Dans des cas isolés: réactions cutanées sévères telles que pemphigus, érythème, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Des réactions cutanées peuvent s'accompagner de fièvre, de myalgies, d'arthralgies, de vascularite, d'éosinophilie, de leucocytose et/ou des anticorps antinucléaires positifs. En cas de suspicion de réactions cutanées sévères, le médecin traitant sera immédiatement consulté, et le traitement par le lisinopril sera arrêté.

Des cas individuels d'altérations cutanées de type psoriasis, photosensibilité, flush, tendance à la transpiration, alopecie, onycholyse et aggravation du syndrome de Raynaud ont été décrits.

Système nerveux

Parfois céphalées et fatigue. Dans de rares cas, somnolence, dépressions, troubles du sommeil, impuissance, neuropathies périphériques avec paresthésies, troubles de l'équilibre, crampes musculaires, nervosité, confusion, bourdonnements d'oreilles, vision trouble, troubles du goût et perte temporaire du goût.

Paramètres biologiques (sang, urine)

Une diminution du taux d'hémoglobine, du taux d'hématocrite et du nombre de globules blancs et de plaquettes a été parfois observée. Dans des rares cas, une anémie, une thrombocytopénie, une neutropénie et une éosinophilie ont été rapportés.

Des cas isolés d'agranulocytose et de pancytopenie, surtout chez des patients présentant une altération de la fonction rénale, une collagénose ou recevant un traitement concomitant par allopurinol, procainamide ou certains médicaments immunosuppresseurs.

Des cas d'anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients porteurs d'une déficience congénitale en l'enzyme glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G-6-PDH).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire, dans de rares cas, une élévation de la créatininémie, de l'urémie et de la kaliémie, d'une part, et une diminution de la natrémie, d'autre part, peuvent se manifester. Chez les patients diabétiques, des hyperkaliémies ont été observées.

La protéinurie peut augmenter dans des cas spécifiques (voir rubrique 4.4).

Une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique ont été rapportés dans des cas isolés.

Remarques particulières

Les paramètres biologiques susmentionnés doivent être contrôlés avant le début du traitement par le lisinopril et régulièrement au cours de celui-ci.

Les électrolytes sériques, la créatininémie et la numération globulaire totale doivent être surveillés particulièrement pendant la phase initiale du traitement et chez les patients à risque élevé (patients atteints d'insuffisance rénale avec collagénose), mais également pendant un traitement simultané par immunosuppresseurs ou cytostatiques, allopurinol et procainamide.

Chez les patients qui présentent des symptômes de fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques et/ou maux de gorge pendant le traitement par le lisinopril, une numération des leucocytes doit être effectuée le plus vite possible.

4.9 Surdosage

Aucune donnée concernant le surdosage dans l'espèce humaine n'est disponible. Le phénomène le plus probable en cas de surdosage serait l'hypotension pour laquelle la perfusion d'une solution physiologique standard serait le traitement habituel. Le lisinopril peut être éliminé du sang par hémodialyse.

Après la prise d'une dose trop importante, le patient doit être maintenu sous surveillance stricte, de préférence dans un service des soins intensifs. Les électrolytes sériques et la créatininémie doivent être régulièrement contrôlés. En cas d'ingestion récente, des mesures contre l'absorption, telles qu'un lavage gastrique, l'administration de substances adsorbantes et de sulfate de sodium doivent être prises dans les 30 minutes après l'ingestion, ainsi que des mesures permettant l'accélération de l'élimination.

Si une hypotension survient, le patient sera placé en position de choc, et une supplémentation hydrosodée seront rapidement administrée par voie intraveineuse. Un traitement par angiotensine II doit être envisagé. La bradycardie doit être traitée par l'administration d'atropine. L'utilisation d'un pacemaker peut être envisagée. Les IEC peuvent être éliminés de la circulation sanguine par hémodialyse. L'utilisation de membranes en polyacrylonitrile hautement perméables doit être évitée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: C09A A03

Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC). Cette enzyme (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la transformation d'angiotensine I en angiotensine II, un peptide vasoconstricteur. L'inhibition de l'ECA provoque une diminution de la concentration plasmatique d'angiotensine II, ce qui entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique (à cause de l'annulation du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone.

L'ECA est identique à la kininase II. De ce fait, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de bradykinine, un peptide vasodépresseur puissant. Cependant, le rôle que ceci joue dans les effets thérapeutiques du lisinopril reste à être élucidé.

Bien que le mécanisme grâce auquel le lisinopril abaisse la pression artérielle consiste principalement en une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril possède également un effet antihypertenseur chez des patients hypertendus dont le taux d'activité de rénine est faible.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les dosages de l'excrétion urinaire dans des études cliniques démontrent que la fraction moyenne absorbée est d'environ 29 % (22-50 %), avec une variation interindividuelle de l'ordre de 6 à 60 %, à toutes les doses étudiées (5-80 mg). Le taux plasmatique maximal est atteint environ 7 heures après administration orale. L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal.

Le lisinopril n'est pas métabolisé, et la partie absorbée est excrétée totalement et sous forme inchangée dans les urines. Après des doses répétées du lisinopril, la demi-vie effective du lisinopril est de 12,6 heures.

La plus grande partie du lisinopril est excrétée pendant la phase précoce, ce qui n'entraîne pas une d'accumulation du médicament. La phase terminale indique probablement une liaison saturée de l'ECA, et n'est pas proportionnelle à la dose. Le lisinopril ne semble pas se lier pas aux autres protéines plasmatiques.

Les patients ayant présenté un infarctus aigu myocarde nécessitent cependant un peu plus de temps pour atteindre le pic de concentration plasmatique. Une diminution de la fonction rénale réduit l'excrétion rénale du lisinopril. Une adaptation des doses est recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 70 ml/min (voir 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études chez l'animal, le lisinopril a montré des effets liés à sa classe pharmacologique, des doses importantes pouvant provoquer une dégénérescence tubulaire. Aucun effet tératogène n'a été retrouvé. Une foetotoxicité peut être induite chez la souris et le lapin liée aux effets pharmacologiques de ce médicament. Le lisinopril ne présente pas de risque de génotoxicité. Les études de cancérogénèse sur deux ans n'ont pas révélé d'effets carcinogènes chez le rat et la souris.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol, hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs prégélatiné, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mélange de pigments PB-24823 (amidon prégélatiné, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir et oxyde de fer jaune; E172) (uniquement comprimés à 10 mg) et mélange de pigments PB 24824 (amidon prégélatiné, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir et oxyde de fer jaune; E172) (uniquement comprimés à 20 mg).

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Comprimés à 5 mg: conserver à une température inférieure à 25°C.

Comprimés à 10 mg et 20 mg : aucune précaution particulière de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages alvéolés PVC/aluminium et/ou « PP-securitainers » avec un dessicant

Conditionnements:

Comprimés à 5 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100, 100x1 et 500 comprimés

Comprimés à 10 mg: 28, 30, 100, 100x1 et 250 comprimés

Comprimés à 20 mg: 14, 28, 30, en 56, 98, 100, 100x1, 250 et 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

<A compléter si besoin>

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

<A compléter si besoin>

/

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

<A compléter si besoin>

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

<A compléter si besoin>