

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES
MEDICAMENTS, VOIES D'ADMINISTRATION, TITULAIRES D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE, CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET TAILLES
D'EMBALLAGE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Autriche	Acemin	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Autriche	Acemin	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Autriche	Acemin	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Autriche	Acemin	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Autriche	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 A-1037 Vienna Autriche	Acemin	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Belgique	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgique	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56
Belgique	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgique	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Belgique	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgique	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56
Belgique	NV Astra-Zeneca SA Rue Egide Van Ophem straat,110 B-1180 Brussels Belgium	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danemark	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
	DK - 2620 Albertslund Danemark						
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danemark	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danemark	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98
Danemark	AstraZeneca A/S Roskildevej 22 DK - 2620 Albertslund Danemark	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlande	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlande	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlande	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98
Finlande	AstraZeneca Oy Luomanportti 3 FIN-02200 Espoo Finlande	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98
France	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison France	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/100
France	AstraZeneca 1, place Renault 92844 Rueil Malmaison France	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/100
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Allemagne	Acerbon Aceday Listen	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Acerbon Aceday	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	30/40/50/100 samples : 20

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
	Allemagne	Listen					hospital : 400
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Allemagne	Acerbon Aceday Listen	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Allemagne	AstraZeneca GmbH Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel Allemagne	Acerbon Aceday Listen	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	30/40/50/100 samples : 20 hospital : 400
Grèce	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grèce	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14/28
Grèce	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grèce	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Grèce	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
	Athens Grèce						
Grèce	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grèce	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Grèce	Pharmaceutical Laboratories 446 Irakliou Avenue 141 22 Iraklio CANA SA Athens Grèce	Zestril	40 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Irlande	AstraZeneca UK Ltd 600 Capability Green Luton LU1 3LU	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Italie	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Italie	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Italie	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Italie	AstraZeneca SPA Via F Sforza - Palazzo Volta, 20080 Basiglio (MI)	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Luxembourg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgique	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56
Luxembourg	NV AstraZeneca SA , rue Egide Van Ophem straat ,110 B-1180 Brussels Belgique	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56
Pays-Bas	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Pays-Bas	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC and Plaquettes PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Pays-Bas	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Pays-Bas	Zestril	10	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC and Plaquettes PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Pays-Bas	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Pays-Bas	Zestril	20	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC and Plaquettes PVC/PVDC HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30
Pays-Bas	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Pays-Bas	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Aluminium/PVC blister HDPE	30 EAV hospital pack: 50 30

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Pays-Bas	AstraZenca BV Postbus 599 2700 An Zoetermeer Pays-Bas	Zestril	40 mg	Comprimés	voie orale		
Norvège	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norvège	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14/100
Norvège	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norvège	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Norvège	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norvège	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Norvège	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norvège	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Norvège	AstraZeneca AS Postboks 200 Vinderen N-0319 Oslo Norvège	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14/28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/56

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Humberto Madeira, 7 Valejas 2745-663 Barcarena Portugal	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	
Espagne	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanne	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	60/500
Espagne	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanne	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/500
Espagne	AstraZeneca Farmaceutica Spain SA C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble ES 28033 Madrid Espanne	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Suède	Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	14
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Tube de polypropylène	100
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Tube de polypropylène	100

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Tube de polypropylène	100
Suède	Sweden Hässle Läkemedel AB S-431 86 Mölndal Suède	Zestril	30 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28/98/100
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	2.5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	5 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Tailles de l'emballage</u>
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	10 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	20 mg	Comprimés	voie orale	Plaquettes Al/PVC	28
Royaume-Uni	AstraZeneca UK Limited 600 Capability Green Luton Bedfordshire LU1 3LU	Zestril	30	Comprimés	voie orale		

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE ZESTRIL ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité.

Les données pharmaceutiques présentées dans le RCP étaient harmonisées, à l'exception des rubriques qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres lors de la mise en oeuvre du RCP harmonisé en application (rubrique 6).

Questions relatives à l'efficacité

Les divergences qui existaient auparavant entre les RCP des États membres de l'UE incluaient:

Rubrique 4.1. Indications thérapeutiques

Le TAMM a été invité à proposer et justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il existait des divergences entre les États membres à propos de l'utilisation approuvée de Zestril, en particulier en ce qui concerne les points suivants:

- le traitement de l'hypertension (hypertension artérielle et hypertension rénovasculaire) et l'utilisation de Zestril seul ou en association avec des diurétiques de type thiazide;
- le traitement de la néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie (30-300 mg/24 h). Cette indication n'a pas été approuvée dans tous les États membres.

Hypertension

Plusieurs publications, citées dans le document de réponse, et l'expérience clinique au long cours soutiennent cette indication sans restriction.

Infarctus aigu du myocarde

Les directives de traitement couramment admises identifient les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en tant que traitement établi de l'infarctus aigu du myocarde. Les données de base spécifiques du lisinopril sont fournies par l'étude GISSI-3, qui identifie les résultats bénéfiques au long cours d'un traitement de six semaines par le lisinopril, quand le traitement est initié dans les 24 heures consécutives à l'infarctus aigu du myocarde chez des patients en situation hémodynamique stable. Les objectifs thérapeutiques sont décrits dans la rubrique consacrée aux propriétés pharmacodynamiques du résumé des caractéristiques du produit.

Insuffisance cardiaque

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont considérés, en tant que classe, comme un traitement prouvé de l'insuffisance cardiaque symptomatique. Dans le cas du lisinopril, les données pertinentes spécifiques de cette substance sont essentiellement fournies par l'étude ATLAS. Les objectifs du traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont décrits de manière détaillée dans les manuels médicaux classiques et les informations apportées par l'étude ATLAS sont données dans la rubrique 5.1 du résumé des caractéristiques du produit.

Complications rénales du diabète sucré

Les indications proposées pour le traitement de la néphropathie débutante sont spécifiques du lisinopril, par comparaison aux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEAC), et feront l'objet d'un examen détaillé:

La documentation spécifique du lisinopril concernant l'effet de cette substance sur les complications rénales et au niveau de la rétine du diabète sucré est basée sur deux études: l'étude 306 (EUCLID) effectuée chez des patients normotendus souffrant de DSID et l'étude 298 (BRILLIANT) chez des patients hypertendus atteints de DSNID.

Néphropathie débutante chez des patients normotendus souffrant de DSID (étude 306)

L'étude EUCLID était une étude européenne multicentrique randomisée contrôlée par placebo (n=265) du lisinopril (n=265) chez des patients «normotendus» atteints de diabète sucré insulino-dépendant (DSID), chez lesquels la pression sanguine en position debout (PSD) est de 75 à 90 mmHg et la pression sanguine en position assise (PSA) inférieure ou égale à 155 mmHg, âgés de 20 à 59 ans, et chez lesquels le DSID s'était déclaré avant l'âge de 36 ans et qui ont eu besoin d'un traitement par l'insuline dans les 12 mois suivant le diagnostic.

Après une période d'un mois sous placebo, du lisinopril 2,5 mg ou un placebo ont été administrés de manière aléatoire et suivis d'une administration de lisinopril 10 mg sd ou d'un placebo sd. La dose était doublée si la PSD dépassait 75 mmHg, à tout moment après une période de 3 mois. La durée de l'étude était de 24 mois. On pouvait administrer de la Nifédipine 20 mg deux fois par jour (dd) selon les besoins si la PSA dépassait 160 mmHg ou si la PSD dépassait 95 mmHg à deux occasions consécutives au cours d'une période de 4 semaines, à tout moment pendant l'étude.

Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité était le changement du taux d'excrétion urinaire d'albumine (EUA) au bout de 24 mois. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le taux de filtration glomérulaire (TFG), la rétinopathie, le facteur de risques vasculaires (lipides et facteurs hémostatiques), l'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}), la pression sanguine, le rythme cardiaque et la qualité de la vie.

Avant l'initiation du traitement, les patients inclus dans l'étude, d'un âge moyen de 34 ans et souffrant de diabète sucré insulino-dépendant (DSID) en moyenne depuis 14 à 15 ans, présentaient un EUA moyen de 8 µg/min. 13 % des patients sous placebo et 17% des patients sous lisinopril seulement présentaient des signes de microalbuminurie (EUA de 20 à 200 µg/min), bien que 40% aient été pris en compte pour calculer la validité statistique de l'étude. La PSA moyenne était de 122±11 et 123±11 mmHg, et la PSD moyenne de 80±5 et 80±4 mmHg dans les groupes sous lisinopril et sous placebo, respectivement.

Résultats d'efficacité primaire

Lisinopril a produit un taux d'EUA moyen inférieur de 2,2 µg/min par rapport au groupe placebo (p=0,03) après 24 mois de traitement et après ajustement pour le taux d'EUA de base et le centre d'essai, comme spécifié dans le protocole (tableau 1). Après ajustement pour la PA, la différence était réduite à 17,3% (p=0,05).

Tableau 1 Taux d'EUA urinaire avant traitement et après 24 mois de traitement

Traitement	Avant traitement			Après 24 mois		
	n	Moyenne géométrique	25ème, 75ème percentiles	n	Moyenne géométrique	25ème, 75ème percentiles
Lisinopril	262	8,0	4,4, 14,8	230	7,4	4,4, 10,7
Placebo	263	8,0	4,7, 14,0	226	9,5	4,5, 15,2

L'effet du lisinopril et du placebo a été comparé chez les patients normoalbuminuriques (taux d'EUA <20 µg/min) ou microalbuminuriques (taux d'EUA 20-200 µg/min) avant traitement. Aucune

différence significative n'a été observée dans les deux groupes au niveau du pourcentage relatif de différence au niveau du taux d'EUA, malgré une tendance en faveur du lisinopril.

Tableau 2 Différence de diminution de l'EUA entre les groupes (lisinopril - placebo) au bout de 24 mois et différence du pourcentage relatif de différence au niveau du taux d'EUA (à savoir le % de réduction de l'EUA dans le groupe sous lisinopril par comparaison au groupe sous placebo) chez des patients normoalbuminuriques ou microalbuminuriques avant initiation du traitement

Avant traitement	Différences de diminution du taux d'EUA entre les groupes			
	µg /min	%	95% CI	p =
Normoalbuminuriques	1,0	12,7	-2,9; 26	0,1
Microalbuminuriques*	34,2	49,7	-14,5; 77,9	0,1

* n=39 dans le groupe sous lisinopril et n=34 dans le groupe sous placebo.

L'effet du traitement a également été analysé en fonction de l'EUA de base en utilisant quatre catégories: <5, 5-<10, 10-<20 et 20-200 µg/minute et aucune différence statistique n'a été observée dans ces catégories.

Une analyse distincte (non prédéfinie) a en outre été réalisée après ajustement pour le taux d'EUA de base et le centre, et seuls les patients qui ont participé à la visite finale ont été inclus dans cette analyse. Cette analyse a montré que la différence dans les groupes de traitement était de 0,23 µg/minute chez des patients normoalbuminuriques (p=0,6) et de 38,5 µg/minute chez les patients microalbuminuriques (p<0,001).

Les modifications concernant le statut albuminurique ne présentaient pas de différences significatives entre les groupes de traitement.

Changements au niveau du taux d'EUA et autres facteurs: le pourcentage relatif de différence au niveau du taux d'EUA à 24 mois n'était significatif que dans les sous-groupes de patients à faible contrôle glycémique (HbA_{1c}>7%), chez les femmes et chez les patients dont la PSD était inférieure à 80 mmHg.

Critères secondaires d'évaluation

TFG: Approximativement 10% des mesures de TFG ont été exclues de l'analyse car les valeurs étaient inférieures à 30 ml/minute/1,73m², ce qui a été jugé comme incohérent avec les autres évaluations de la fonction rénale et attribuable à des problèmes de prélèvement d'échantillons de sang. Au bout de 24 mois, le TFG augmentait de la même manière dans le groupe sous lisinopril (4,7 ml/min/1,73m²) et le groupe sous placebo (4,6 ml/min/1,73m²) par rapport à la valeur de base.

Pression sanguine en position assise: Les différences de réduction moyenne de la PSA et la PSD étaient significatives (8,2 et 6,7 dans le groupe sous lisinopril vs 4,5 (p<0,0004) et 4,7 (p<0,006) mmHg dans les groupes placebo, respectivement). Cette différence pourrait être causée par le fait que la réduction de pression sanguine visait à obtenir une PSD <75mmHg en doublant la dose de lisinopril ou de placebo, alors que la nifédipine n'était administrée que si la PSA était supérieure à 160 ou la PSD à 95 mmHg dans les deux groupes.

Rétinopathie

Les photographies de la rétine de deux champs à 45° de chaque œil ont été prises avant le traitement et au bout de 24 mois par des photographes qualifiés. Les diapositives ont été évaluées en aveugle par un expert du centre d'examen de la rétine.

Le degré de la rétinopathie a été évalué de 1 à 6 en se référant aux yeux les plus gravement atteints:

- degré 0 – pas de rétinopathie
- degré 1 – rétinopathie minimale non proliférative
- degré 2 – rétinopathie modérée non proliférative

- degré 3 – rétinopathie sévère non proliférative
- degré 4 – rétinopathie photocoagulée
- degré 5 – rétinopathie proliférative

Le principal paramètre d'évaluation était la progression de la rétinopathie d'au moins un degré. Les patients présentant un degré de rétinopathie qui ne pouvait pas progresser (degrés 4 et 5) ont été exclus de l'étude.

Une progression de deux degrés au moins a également été examinée et ceux présentant les degrés 3, 4 ou 5 avant l'initiation du traitement ont été exclus dans ce cas.

L'incidence d'une nouvelle rétinopathie a été examinée chez les sujets qui ne présentaient pas de rétinopathie avant initialisation du traitement. Une progression vers une rétinopathie proliférative ou une photocoagulation (degrés 4 ou 5) a été examinée chez les sujets qui ne présentaient pas de rétinopathie ou une rétinopathie non proliférative avant initialisation du traitement.

Les *odds ratios* ont été calculés et un ajustement pour le centre a été inclus dans le protocole. Les ajustements ont été effectués en utilisant une régression logistique.

La prévalence d'une rétinopathie de base était de 59% (103/175) dans le groupe sous lisinopril et de 65% (117/179) dans le groupe sous placebo (p=0,2).

Des différences significatives ont été observées entre les groupes de traitement en termes de progression et de régression en faveur du lisinopril (tableau 3). Néanmoins, après ajustement pour le centre et le contrôle glycémique, la seule signification statistique qui restait concernait la différence de progression aux degrés 4 ou 5.

Tableau 3 Progression ou régression de la rétinopathie après 24 mois

	Lisinopril (%)	Placebo (%)	<i>Odds ratios</i> (95% CI)	Valeur de p
Progression d'au moins un degré	21/159 (13)	39/166 (23)	0,50 (0,28, 0,89)	0,02 ¹
Progression d'au moins deux degrés	3/157 (2)	11/166 (7)	0,27 (0,07, 1,00)	0,05 ²
Progression aux degrés 4 ou 5	2/159 (1)	11/166 (7)	0,18 (0,04, 0,82)	0,03
Incidence d'une nouvelle rétinopathie	13/72 (18)	15/62 (24)	0,69 (0,30, 1,59)	0,4
Régression d'au moins un degré	33/103 (32)	28/117 (24)	1,48 (0,82, 2,68)	0,2

Après ajustement pour le centre et ajustement pour le centre plus contrôle glycémique, les *odds ratios* étaient de 0,5 (0,28, 0,92; p=0,03) et 0,55 (p=0,06), respectivement.

1. Un ajustement pour le taux d'HbA_{1C} à la base atténuait l'*odds ratio* à une valeur de 0,30 (p=0,07).

La pression sanguine systolique était plus basse de 3 mmHg dans le groupe sous lisinopril par comparaison au groupe sous placebo pendant l'étude. Après ajustement pour cette différence de PSA, l'*odds ratio* pour la progression jusqu'aux degrés 4 ou 5 était atténué à une valeur de 0,57 et n'était plus significatif (p=0,09).

En résumé, l'étude 306 (EUCLID) n'était pas vraiment appropriée pour fournir une documentation à l'appui de l'indication proposée pour la néphropathie débutante. Seule une minorité des patients inclus dans l'étude appartenait à la population cible suggérée de patients normotendus atteints de diabète insulino-dépendant associé à une microalbuminurie et, dans ce groupe, aucune efficacité statistiquement significative du lisinopril par rapport au placebo n'a pu être démontrée à l'aide d'analyses prédéfinies.

Aucun effet bénéfique significatif du lisinopril sur la rétinopathie, outre les effets sur l'abaissement de la pression sanguine et le contrôle de la glycémie, n'a pu être démontré chez les patients atteints de DSID.

Néphropathie débutante chez des patients souffrant de DSNID et d'hypertension (étude 298)

L'étude 298 (BRILLIANT) était une étude randomisée avec groupe parallèle du lisinopril (n=168) par rapport à la nifédipine (n=167) sur le contrôle du taux d'EUA et de la pression sanguine dans 59 centres européens. Pour l'inclusion, les patients devaient être des hommes âgés de 18 à 75 ans ou des femmes monoposées/stériles âgées de 40 à 75 ans, atteints de diabète de type 2 diagnostiqué depuis au moins 3 mois, cliniquement stabilisés par un traitement hypoglycémique oral et/ou des conseils diététiques, et présentant une néphropathie débutante (EUA 20-300 µg/min) à un moment quelconque pendant la période de dépistage de 6 mois avant l'entrée dans l'étude et confirmée avant la randomisation, une PSD en position assise de 90-110 mmHg pendant l'étude et ayant interrompu tout traitement antihypertensif au moins 2 à 4 semaines avant le début de l'étude.

Du lisinopril 10 mg sd ou de la nifédipine SR 20 mg dd ont été administrés par voie orale. La dose était doublée si la PSD dépassait 90 mmHg à l'occasion d'une visite quelconque après la randomisation, et ramenée à sa valeur initiale dès que l'investigateur l'estimait approprié. Un médicament supplémentaire, la frusemide, pouvait être administré si la PSD dépassait 90 mmHg malgré une augmentation des doses du traitement. Les patients chez lesquels la PSD en position assise était ≥ 120 mmHg à un moment quelconque ont été retirés de l'étude.

Les critères primaires d'évaluation étaient une modification du taux d'excrétion urinaire d'albumine (EUA) et de la pression sanguine au bout de 12 mois par rapport à la valeur de base. Les critères secondaires d'évaluation étaient le taux d'HbA_{1c}, la clairance de créatinine, les lipides et des facteurs hémostatiques.

Résultats d'efficacité primaires

Les patients traités au lisinopril ont obtenu une réduction supérieure de 20 µg/min du taux d'EUA médian, en comparaison avec les patients traités à la nifédipine SR à 6 et 12 mois (tableau 4). Toutefois, aucune différence n'a été observée dans la clairance de la créatinine entre les deux groupes de traitement (tableau 5).

Table 4 Taux d'EUA (µg/min) dans les groupes de traitement

	Lisinopril	Nifédipine SR	Différence de traitement (lisinopril-nifédipine)*
Avant initiation du traitement	n=156; moyenne=91,4 médiane=65,5; gamme=20-297	n=158; moyenne =86,6; médiane =63,0; gamme =20-289	
12 mois	n=123; moyenne =73,6; médiane =39,0; gamme=2-510	n=123; moyenne =100,0; médiane =58,0; gamme =9-1192	
Changement entre les valeurs de base et à 6 mois	n=134; médiane = -24,5	n=130; médiane = -8,0	-20 (médiane); 95% CI: -30; -10 p=0,0002
Changement entre les valeurs de base et à 12 mois	n=123; médiane = -17,0	n=123; médiane = -2,0	-20 (médiane); 95% CI: -32; -9 p=0,0006

* La différence de traitement n'était pas la médiane de lisinopril – la médiane de nifédipine.

Table 5 Clairance de créatinine (moyenne et écart type)

	Lisinopril	Nifédipine
Avant initialisation du traitement	102; 46	99; 40
A 6 mois	105; 50	108; 46
A 12 mois	105; 54	105; 60

Une analyse de la pression sanguine en position assise a fait apparaître des différences numériques, bien que non statistiquement significatives, de la réduction de la PSA et de la PAD entre les groupes de traitement après 12 mois (13 et 9,5 mmHg dans le groupe sous lisinopril, et 11 (p=0,27) et 10 mmHg (p=0,49) dans le groupe sous nifédipine SR, respectivement.

La dose la plus élevée autorisée a été utilisée chez 48% des patients traités par lisinopril (20 mg sd) et chez 46% des patients recevant de la nifédipine SR (40 mg dd) (p=0,6). Toutefois, une proportion plus élevée de patients traités par lisinopril a reçu également de la frusemide (27%) par comparaison aux patients traités par la nifédipine SR (17%; p=0,055).

Le taux d'HbA_{1c} a légèrement augmenté dans les deux groupes de traitement au bout de 12 mois (7,5 à 7,8 dans le groupe sous lisinopril et 7,6 à 7,8 dans le groupe sous nifédipine SR, p=0,27).

D'autres données utilisées à l'appui de l'indication peuvent être résumées comme suit:

Patients normotendus souffrant de DSID

Plusieurs études ont été effectuées avec différents IEAC dans cette population et montrent un taux d'EUA réduit et une progression réduite vers la microalbuminurie. Il n'existe, à notre connaissance, aucune autre étude sur les IEAC focalisée sur la rétinopathie.

Patients hypertendus atteints de DSNID

Le rapport des experts mentionne les études micro-HOPE (ramipril) et RENAAL (losartan), qui apportaient des résultats cliniques. Les études IDNT et IRMA-2 (irbesartan) pourraient également être prises en compte.

Il est admis que l'IEAC est le traitement de première ligne établi chez les patients atteints de DSIS et d'hypertension à un degré quelconque. La définition de la «normotension» peut être insaisissable dans cette population. Les IEAC considérés de manière générique réduisent la microalbuminurie chez les patients souffrant de DSID, dans une mesure qui pourrait ne pas expliquer uniquement la réduction de la pression sanguine. La documentation fournie par l'étude EUCLID est considérée comme insuffisante pour justifier une indication spécifique pour Zestril, cependant: globalement, la réduction du taux d'EUA vs. placebo dans cette étude était peu significative après ajustement pour la pression sanguine et le contrôle de la glycémie et l'efficacité n'a pas pu être démontrée dans la population cible présentant une microalbuminurie à la base, qui était insuffisamment représentée dans l'étude. Les effets sur la rétinopathie dans la population d'étude n'étaient pas convaincants après ajustement pour la pression sanguine et le contrôle glycémique et ne sont pas davantage étayés par des données externes.

Chez les patients hypertendus atteints de DSNID et présentant une néphropathie (débutante), il existe des arguments externes forts à l'appui du bénéfice d'une modification du système rénine-angiotensine aldostérone. L'étude BRILLIANT était insuffisante en termes de durée de l'étude et n'a pas réussi à montrer un effet sur le TFG.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation de Zestril, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.1 Indications:

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Infarctus aigu du myocarde

Traitement de courte durée (6 semaines) chez les patients en situation hémodynamique stable dès les 24 premières heures de l'infarctus aigu du myocarde.

Complication rénale du diabète sucré

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

Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à proposer et justifier une formulation commune, notamment à propos des gammes de doses thérapeutiques quotidiennes.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation de Zestril le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.2 Posologie:

4.2 Posologie et mode d'administration

Zestril doit être administré par voie orale, en une prise quotidienne unique. Comme tous les médicaments administrés une fois par jour, Zestril doit être pris chaque jour approximativement à la même heure. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption des comprimés de Zestril.

La posologie doit être déterminée sur une base individuelle en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4)

Hypertension

Zestril peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs.

Dose d'initiation

Chez les patients souffrant d'hypertension, la dose initiale généralement recommandée est de 10 mg. Les patients chez lesquels le système rénine-angiotensine-aldostérone est fortement activé (en particulier, en cas d'hypertension rénovasculaire, de diminution de la volémie et/ou déplétion sodée, de décompensation cardiaque, ou d'hypertension sévère) peuvent présenter une chute excessive de la pression sanguine après administration de la dose initiale. Chez ces sujets, une posologie initiale de 2,5-5 mg est recommandée et l'initiation du traitement doit avoir lieu sous surveillance médicale. En cas d'insuffisance rénale, la posologie initiale sera plus faible (voir tableau 1 ci-dessous).

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien efficace habituelle est de 20 mg administrés en une prise quotidienne unique. D'une manière générale, si l'effet thérapeutique désiré ne peut pas être atteint dans une période de 2 à 4 semaines à une posologie donnée, la dose peut être augmentée. La posologie maximale au long cours utilisée dans les études cliniques contrôlées était de 80 mg/jour.

Patients sous diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir après l'initiation du traitement par Zestril, plus probablement chez des patients traités simultanément par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé d'initier le traitement avec prudence car ces patients peuvent présenter une diminution de la volémie et/ou une déplétion sodée. Le traitement diurétique sera si possible interrompu 2 à 3 jours avant l'initiation du traitement par Zestril. Chez les sujets hypertendus chez lesquels le traitement diurétique ne peut pas être interrompu, le traitement par Zestril sera initié à une posologie de 5 mg. La fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées. La posologie de Zestril sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle obtenue. Si nécessaire, le traitement diurétique pourra être réintroduit (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être basée sur la clairance de la créatinine comme décrit dans le tableau 1 ci dessous.

Tableau 1 Ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale

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

* Posologie et/ou fréquence d'administration doivent être ajustés en fonction de la réponse tensionnelle.

La posologie peut être augmentée jusqu'à ce que la pression sanguine soit contrôlée ou jusqu'à une dose quotidienne de 40 mg par jour.

Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique, il est recommandé d'utiliser Zestril en association avec un diurétique auquel s'ajoute, le cas échéant, un traitement digitalique ou bêta-bloquant. Le traitement par Zestril peut être initié par une prise quotidienne unique de 2,5 mg administrée sous surveillance médicale afin de déterminer l'effet initial sur la pression sanguine. Il est possible d'accroître la dose:

- par paliers ne dépassant pas 10 mg;
- à des intervalles d'au moins deux semaines;
- jusqu'à la dose la plus élevée tolérée par le patient, la dose maximale étant de 35 mg en une prise quotidienne unique.

La posologie doit être ajustée individuellement en se basant sur la réponse clinique du patient.

Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (patients déplétés en sodium avec ou sans hyponatrémie, patients hypovolémiques, ou ayant reçu un traitement diurétique à forte posologie), la situation devra être si possible corrigée avant l'introduction de Zestril. La fonction rénale et la kaliémie devront être contrôlées (voir rubrique 4.4).

Infarctus aigu du myocarde

Les patients devront recevoir, comme approprié, les traitements standard recommandés, comme des thrombolytiques, de l'aspirine et des bêta-bloquants. Le traitement par Zestril peut être associé à une administration par voie intraveineuse ou transdermique de trinitrate de glycéryle.

Posologie initiale (dans les 3 jours suivant l'infarctus)

Le traitement par Zestril peut être commencé dans les 24 heures suivant le début des symptômes. Le traitement ne doit pas être initié si la pression sanguine systolique est inférieure à 100 mm Hg. La posologie est de 5 mg pour la première dose, suivie de 5 mg à la 24e heure, 10 mg à la 48e heure, puis 10 mg quotidiennement en une seule prise. En cas de pression sanguine systolique faible (inférieure ou égale à 120 mm Hg) au début du traitement ou dans les 3 jours suivant l'infarctus du myocarde, la dose administrée devra être réduite de 2,5 mg (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/minute), la posologie initiale de Zestril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine chez le patient (voir tableau 1).

Posologie d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg par jour en une seule prise. En cas de survenue d'une hypotension (pression sanguine systolique inférieure ou égale à 100 mmHg), la posologie d'entretien sera de 5 mg par jour et éventuellement réduite temporairement à 2,5 mg par jour, si nécessaire. En cas d'hypotension prolongée (pression sanguine systolique inférieure à 90 mm Hg pendant plus d'une heure), le traitement par Zestril devra être arrêté.

La durée du traitement est de 6 semaines, le patient devra alors être réévalué. En cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque, le traitement doit être poursuivi (voir rubrique 4.2).

Complications rénales du diabète sucré

Chez les patients hypertendus souffrant d'un diabète sucré de type 2 et d'une néphropathie débutante, la posologie de Zestril est de 10 mg par jour en une prise unique et elle pourra si nécessaire être augmentée à 20 mg par jour en une prise unique, pour parvenir à une pression sanguine diastolique en position assise inférieure à 90 mm Hg.

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 80 ml/minute), la posologie initiale de Zestril doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine chez le patient (voir tableau 1).

Usage pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de l'utilisation chez l'enfant n'ont pas été clairement établies. L'utilisation chez l'enfant n'est par conséquent pas recommandée.

Utilisation chez les patients âgés

Aucune modification du profil d'efficacité ou de sécurité du médicament associée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques. Lorsque la fonction rénale est diminuée en raison d'un âge avancé, il est toutefois recommandé d'utiliser les orientations présentées dans le tableau 1 pour déterminer la posologie initiale de Zestril. Par la suite, la posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Utilisation chez les transplantés rénaux

On n'a aucune expérience à propos de l'administration de Zestril chez des patients qui ont récemment subi une transplantation rénale. Le traitement par Zestril n'est par conséquent pas recommandé.

Questions relatives à la sécuritéRubrique 4.3. Contre-indications

Le TAMM a été invité à proposer et à justifier scientifiquement une formulation commune pour toute l'UE puisqu'il a été considéré que le texte concernant les contre-indications présentait des différences considérables entre les États membres, en particulier en ce qui concerne les points suivants:

- sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale de l'artère rénale sur rein unique,
- après transplantation rénale,
- pression sanguine systolique $\leq$ 100 mmHg avant initiation du traitement par lisinopril,
- sténose de la valve mitrale ou aortique pertinente sur le plan hémodynamique ou cardiomyopathie hypertrophique,
- grossesse et allaitement,
- usage concomitant de lisinopril et de membranes à haut débit de poly (acrylonitrile, sodium-2-méthylallyl-sulphonate) (par exemple AN 69) pour la dialyse en urgence,
- choc cardiogénique,
- insuffisance rénale sévère,
- dialyse,
- patients en situation hémodynamique instable après un infarctus aigu du myocarde.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation de Zestril, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.3 Contre-indications a été approuvé (voir annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques:

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au Zestril, à l'un quelconque de ses excipients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEAC).
- Antécédent d'angio-œdème lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation de Zestril, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi a été approuvé (voir annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

Toutes les autres rubriques du RCP étaient harmonisées à la suite de la procédure de saisine (voir les exceptions ci-dessous; aspects administratifs).

Aspects administratifs

Les autres rubriques du RCP qui n'étaient pas harmonisées et qui doivent être introduites au niveau national par les États membres, lors de la mise en application du RCP harmonisé, sont les suivantes: TAMM, numéro d'autorisation de mise sur le marché, date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation, date de mise à jour du texte.

Rapport bénéfice/ris que

D'après la documentation fournie par le TAMM et en se fondant sur la discussion scientifique tenue au sein du comité, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque de Zestril est favorable pour une utilisation relative aux patients souffrant de schizophrénies résistantes au traitement et de troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit;
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique tenue au sein du Comité,

le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis. Les divergences identifiées au début de la saisine ont été résolues.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 30 des médicaments contenant de la lisinopril. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, 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. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zestril 2,5 mg, comprimés.
Zestril 5 mg, comprimés.
Zestril 10 mg, comprimés.
Zestril 20 mg, comprimés.
Zestril 30 mg, comprimés.
Zestril 40 mg, comprimés.

[A mettre en place au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lisinopril dihydraté, correspondant à 2,5 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.
Lisinopril dihydraté, correspondant à 5 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.
Lisinopril dihydraté, correspondant à 10 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.
Lisinopril dihydraté, correspondant à 20 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.
Lisinopril dihydraté, correspondant à 30 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.
Lisinopril dihydraté, correspondant à 40 mg de lisinopril anhydre, pour 1 comprimé.

Pour les excipients, cf. 6.1 Liste des excipients

[A mettre en place au niveau national]

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé à 2,5 mg : blanc, rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre

Comprimé à 5 mg : rose, rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre

Comprimé à 10 mg : rose, rond, biconvexe, de 8 mm de diamètre

Comprimé à 20 mg : rose, rond, biconvexe, de 8 mm de diamètre

Comprimé à 30 mg : rose, rond, biconvexe, de 9 mm de diamètre

Comprimé à 40 mg : jaune, rond, biconvexe, de 9 mm de diamètre

Le dosage du comprimé est gravé sur l'une des faces.

[A mettre en place au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypertension artérielle

Traitement de l'hypertension artérielle.

Insuffisance cardiaque

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.

Infarctus du myocarde en phase aiguë

Traitement à court terme (6 semaines), chez les patients en situation hémodynamique stable, de l'infarctus du myocarde en phase aiguë, dès les 24 premières heures.

Complications rénales du diabète

Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante (cf. section 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Zestril doit être administré par voie orale en une prise par jour. Comme tout traitement administré en 1 prise quotidienne, il doit être pris à heure régulière. La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de Zestril.

La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle (cf. section 4.4).

Hypertension artérielle

Zestril peut être utilisé seul ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs.

Initiation du traitement

Dans l'hypertension artérielle, la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour.

En cas de stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone (en particulier en cas d'hypertension réno-vasculaire, de déplétion sodée et/ou hydrique, de décompensation cardiaque ou d'hypotension sévère), une chute tensionnelle excessive peut survenir à l'occasion de la première prise. Chez ces patients, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 2,5 à 5 mg/jour, sous surveillance médicale attentive.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie initiale doit être réduite (voir tableau 1 ci-dessous).

Traitement d'entretien

La posologie d'entretien habituelle est de 20 mg/jour, en une prise.

En général, si l'effet thérapeutique recherché n'est pas atteint en 2 à 4 semaines à une posologie donnée, celle-ci pourra être augmentée. La posologie maximale utilisée lors des études cliniques contrôlées au long cours a été de 80 mg/j.

Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir lors de l'initiation du traitement par Zestril, en particulier chez les patients déjà traités par diurétiques. Une surveillance attentive est recommandée chez ces patients, car ces patients peuvent présenter une déplétion hydrique et/ou sodée. Si possible, le diurétique doit être arrêté 2 à 3 jours avant l'initiation du traitement par Zestril. Si le diurétique ne peut pas être interrompu, la dose initiale de Zestril sera de 5 mg/j, sous surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. La posologie sera ensuite adaptée en fonction de la réponse tensionnelle. Si besoin, le traitement diurétique pourra être repris (cf. rubrique 4.4. et rubrique 4.5).

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale :

La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie initiale (mg/j)
<10 ml/min(y compris patients dialysés)	2,5 mg*
10-30 ml/min	2,5 – 5 mg
31-80 ml/min	5 – 10 mg

* la dose et/ou la fréquence d'administration doivent être ajustées en fonction de la réponse tensionnelle. La posologie peut-être augmentée jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée, sans dépasser 40 mg/j.

Insuffisance cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, Zestril doit être utilisé en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un digitalique ou un bêta-bloquant. Zestril peut être initié à la dose de 2,5 mg 1 fois par jour, sous surveillance médicale, afin de déterminer l'effet initial sur la pression artérielle.

La posologie de Zestril doit ensuite être augmentée :

- Par paliers de 10 mg maximum
- A intervalles de 2 semaines minimum
- Jusqu'à la dose maximale tolérée par le patient, sans dépasser 35 mg 1 fois par jour.

L'adaptation posologique doit être basée sur la réponse clinique individuelle du patient.

Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique (déplétion sodée avec ou sans hyponatrémie, hypovolémie ou traitement diurétique à fortes doses), ces situations devront si possible être corrigées avant de débiter le traitement par Zestril. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sera effectuée (cf. section 4.4).

Infarctus du myocarde en phase aiguë

Les traitements standards recommandés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (thrombolytiques, aspirine, bêta-bloquants) doivent être administrés selon les recommandations qui leur sont propres. La trinitrine administrée par voie intraveineuse ou transdermique peut être utilisée en association avec Zestril.

Initiation du traitement (au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus)

Le traitement par Zestril peut être débuté dans les 24 heures suivant la survenue des symptômes. Il ne doit pas être initié en cas de pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg. La posologie est de 5 mg pour la 1^{ère} dose, suivie de 5 mg à la 24^{ème} heure, 10 mg à la 48^{ème} heure, puis 10 mg /jour, en une prise par voie orale. En cas de pression artérielle systolique inférieure ou égale à 120 mmHg en début de traitement ou au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être réduite à 2,5 mg/jour par voie orale (cf. section 4.4).

En cas d'insuffisance rénale (ClCr<80 ml/mn), la posologie initiale de Zestril sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).

Traitement d'entretien

La posologie d'entretien est de 10 mg en une prise par jour. En cas d'hypotension (pression artérielle systolique $\leq$ 100 mmHg), une posologie d'entretien de 5 mg/j, éventuellement réduite temporairement à 2,5 mg/jour, si nécessaire, peut être administrée. En cas d'hypotension prolongée (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure), le traitement par lisinopril doit être arrêté.

Le traitement doit être poursuivi pendant 6 semaines, et le patient doit être ré-évalué à l'issue de cette période. En cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque, le traitement par Zestril doit être poursuivi (cf. section 4.2).

Complications rénales du diabète

Chez le patient hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante, la posologie est de 10 mg en une prise par jour, éventuellement augmentée à 20 mg/jour, si nécessaire, afin d'atteindre une pression artérielle diastolique en position assise inférieure à 90 mmHg.

En cas d'insuffisance rénale (ClCr<80 ml/m), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).

Pédiatrie

L'efficacité et la tolérance n'ayant pas été totalement établies, l'utilisation chez l'enfant n'est pas recommandée.

Sujet âgé

Les études cliniques n'ont pas montré de modification de l'efficacité ou de la tolérance en fonction de l'âge.

Si une diminution de la fonction rénale est constatée chez un patient âgé, les recommandations du tableau 1 doivent être suivies pour déterminer la posologie initiale de Zestril. La posologie doit ensuite être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Transplantation rénale

Aucune donnée n'étant disponible chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente, l'utilisation de Zestril n'est pas recommandée.

4.3 Contre-Indications

- Hypersensibilité à Zestril, à l'un des excipients ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)
- Antécédent d'angio-oedème associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion
- Angio-oedème héréditaire ou idiopathique
- 2nd et 3^{ème} trimestre de la grossesse (cf rubrique 4.6)

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Hypotension symptomatique

Au cours du traitement de l'hypertension artérielle non compliquée, il est rare d'observer une hypotension symptomatique. Néanmoins, une hypotension peut survenir plus fréquemment lorsque Zestril est administré chez l'hypertendu présentant une déplétion hydrique (e.g. traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (cf. section 4.5 et section 4.8). En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère (définie par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle). En cas de risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation posologique doivent faire l'objet d'un suivi étroit. Ces précautions s'appliquent également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion IV de sérum salé. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou basse, Zestril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie, ou un arrêt du traitement par Zestril peuvent être nécessaires.

Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Zestril ne doit pas être administré à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients risquant de présenter une détérioration hémodynamique sévère supplémentaire après traitement par vasodilatateur (pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100 mmHg ou choc cardiogénique). Au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la posologie doit être diminuée si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 120 mmHg. La posologie d'entretien doit être réduite à 5 mg/j, ou même temporairement à 2,5 mg/jour si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mmHg. Si l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure), le traitement par Zestril doit être arrêté.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale / cardiomyopathie hypertrophique.

Comme avec les autres IEC, Zestril doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du flot ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale ($\text{ClCr} < 80 \text{ ml/min}$), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1, section 4.2), puis ajustée en fonction de la réponse au traitement. Chez ces patients, le suivi médical normal comprend une surveillance périodique du potassium et de la créatinine.

En cas d'insuffisance cardiaque, une chute tensionnelle accompagnant l'initiation du traitement par IEC peut majorer l'altération de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique traités par IEC, des élévations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Le traitement doit alors être instauré sous surveillance médicale attentive, à posologie faible, avec une augmentation prudente des doses. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par Zestril.

Chez certains hypertendus sans maladie vasculaire rénale pré-existante apparente, des cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineures et transitoires, ont été observées, en particulier lorsque Zestril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du diurétique et/ou de Zestril peuvent être nécessaires.

À la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, Zestril ne doit pas être administré en cas de dysfonction rénale (créatininémie supérieure à 177 micromol/l et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/24h). En cas de dysfonction rénale apparaissant au cours du traitement par Zestril (créatininémie supérieure à 265 micromol/l ou doublement de la créatininémie par rapport à la valeur basale avant traitement), l'arrêt du Zestril devra être envisagé.

Hypersensibilité / Angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans de rares cas chez des patients traités par IEC, y compris par Zestril. Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ces cas, Zestril doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Une période prolongée d'observation peut-être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

De très rares cas de décès liés à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies aériennes, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué, ce traitement pouvant comprendre l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la liberté des voies aériennes. Une surveillance médicale attentive doit être maintenue jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.

Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients race noire traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (cf. rubrique 4.3).

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez les patients hémodialysés avec des membranes de haute perméabilité (ex : AN69) et traités par IEC. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane ou d'une autre classe d'antihypertenseurs devra être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours de l'aphérèse des LDL utilisant du dextran sulfate. Elles ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Désensibilisation

Les patients traités par IEC au cours d'une désensibilisation (ex : venin d'hyménoptère) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle du traitement.

Insuffisance hépatique

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique ou une hépatite et évolue vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'ictère ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques chez un patient traité par Zestril, Zestril doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en oeuvre.

Neutropénie / Agranulocytose

Une neutropénie / agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées au cours du traitement par IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement. Zestril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération pré-existante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si Zestril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des leucocytes est recommandée et il convient d'informer le patient de signaler tout signe d'infection.

Origine ethnique

Un taux plus élevé de survenue d'angio-oedème a été observé chez les patients de race noire traités par IEC par rapport aux autres patients.

Comme avec les autres IEC, l'effet antihypertenseur de Zestril peut-être moins marqué chez les patients de population noire que chez les autres populations de patients ; à cause d'une prévalence accrue de patients à faible activité rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

La survenue de toux a été rapportée lors de l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par son aspect non-productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Au cours d'interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, Zestril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être prise en charge par correction de la volémie.

Hyperkaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez des patients traités par IEC, y compris par Zestril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie sont : les insuffisants rénaux, les diabétiques, les patients traités par diurétiques épargneurs de potassium, potassium, ou prenant des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que ceux traités par d'autres produits hyperkaliémiant (ex : héparine). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (cf. rubrique 4.5).

Diabète

Chez le patient diabétique traité par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1^{er} mois de traitement par IEC (cf. rubrique 4.5).

Lithium

L'association de Zestril avec le lithium est généralement déconseillée (cf. rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement

Zestril ne doit pas être administré au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Zestril est contre-indiqué au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse (cf. rubrique 4.3). En cas de découverte d'une grossesse, le lisinopril devra être arrêté dès que possible (cf. rubrique 4.6).

L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandé au cours de l'allaitement.

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

Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est associé à Zestril, les effets antihypertenseurs sont en général additifs.

Chez les patients déjà traités par diurétique, en particulier en cas d'instauration récente de ce traitement, une chute excessive de la pression artérielle peut occasionnellement survenir lors de l'introduction de Zestril. Le risque d'hypotension symptomatique peut-être limité en arrêtant le diurétique avant de débiter le traitement par Zestril (cf. rubrique 4.4 et rubrique 4.2).

Potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium

Bien qu'au cours des études cliniques, la kaliémie soit demeurée habituellement dans les limites normales, une hyperkaliémie a été rapportée chez certains patients. Les facteurs favorisant la survenue d'une hyperkaliémie comprennent : l'insuffisance rénale, le diabète, la prise concomitante de diurétique épargneur de potassium (ex : spironolactone, triamterène, amiloride), de potassium ou de substitut de sel contenant du potassium. La prise de ces produits peut provoquer une augmentation significative de la kaliémie, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale.

Si Zestril est associé à un diurétique hypokaliémiant, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être améliorée.

Lithium

Une élévation de la lithémie et une toxicité réversibles ont été décrites lors de l'association de lithium avec des IEC. La prise concomitante de diurétique thiazidique peut augmenter le risque de toxicité du lithium, déjà majoré par la prise d'IEC. L'association de Zestril avec le lithium n'est pas recommandée. Si elle s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (cf. rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris acide acétyl salicylique 33g/jour

La prise chronique d'AINS peut réduire l'effet antihypertenseur des IEC. Les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'élévation de la kaliémie et peuvent conduire à une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont en général réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir dans de rares cas, en particulier chez les patients à fonction rénale altérée, tels les personnes âgées ou déshydratées.

Autres antihypertenseurs

Leur utilisation peut majorer l'effet hypotenseur de Zestril. L'association avec la trinitrine, avec d'autres dérivés nitrés ou d'autres vasodilatateurs peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiques

La prise concomitante de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec un IEC peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle (cf. section 4.4)

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'association d'un IEC avec un antidiabétique (insuline, hypoglycémifiants oraux) peut provoquer une diminution plus importante de la glycémie avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble apparaître plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par l'association et en cas d'insuffisance rénale.

Acide acétylsalicylique, thrombolytiques, bêta-bloquants, dérivés nitrés.

Zestril peut être associé à l'acide acétylsalicylique (aux doses utilisées en cardiologie), aux thrombolytiques, aux bêta-bloquants et/ou aux dérivés nitrés.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Zestril ne doit pas être administré au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Si une grossesse est souhaitée ou confirmée, un relais doit être pris par un autre traitement dès que possible. Aucune étude contrôlée avec les IEC n'a été effectuée chez la femme; cependant, un nombre limité de cas d'exposition au cours du 1^{er} trimestre n'ont pas mis en évidence de malformations liées à une foetotoxicité chez l'homme.

Zestril est contre-indiqué au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre de la grossesse (cf. rubrique 4.3).

Chez la femme, une exposition prolongée aux IEC au cours des 2^d et 3^{ème} trimestres entraîne une foetotoxicité (déclin de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) ainsi qu'une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (cf. rubrique 5.3).

En cas d'exposition à Zestril à partir du 2^{ème} trimestre, une surveillance de la fonction rénale et du crâne par échographie est recommandée.

La survenue d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie doit être étroitement surveillée chez les nouveaux-nés de mère traitée par Zestril. Zestril traverse la barrière placentaire. Son élimination de la circulation sanguine du nouveau-né par dialyse péritonéale a montré un certain intérêt au plan clinique. En théorie, il peut également être éliminé par exsanguino-transfusion.

Allaitement

Il n'existe pas de données concernant le passage dans le lait maternel chez la femme. Le lisinopril est excrété dans le lait maternel chez le rat. L'utilisation de Zestril n'est pas recommandée chez la femme qui allaite.

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

Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines doivent prendre en compte la survenue possible de vertiges et de fatigue.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par Zestril ou par d'autres IEC, selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$, $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$) y compris cas isolés.

Anomalies du sang et du système lymphatique

Rare : diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Très rare : dépression médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (cf. section 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie autoimmune.

Troubles métaboliques et nutritionnels

Très rare : hypoglycémie.

Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques

Fréquent : étourdissements, céphalées

Peu fréquent : troubles de l'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil.

Rare : confusion mentale.

Troubles cardiovasculaires

Fréquent : troubles orthostatiques (dont hypotension)

Peu fréquent : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (cf. section 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux

Peu fréquent : rhinite

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

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : diarrhée, vomissements

Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs

Rare : sécheresse buccale

Très rare : pancréatite, angio-oedème intestinal, hépatite (cytolytique ou cholestatique), ictère et insuffisance hépatique.

Affections cutanées et des annexes

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit

Rare : hypersensibilité/ œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf. section 4.4), urticaire, alopecie, psoriasis.

Très rare : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe.

Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthritis, présence d'anticorps anti-nucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés.

Troubles rénaux et urinaires

Fréquent : dysfonction rénale

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rare : oligurie/anurie

Troubles du système reproducteur

Peu fréquent : impuissance

Rare : gynecomastie

Troubles généraux

Peu fréquent : fatigue, asthénie.

Anomalies biologiques

Peu fréquent : élévation de l'urémie, de la créatininémie, des enzymes hépatiques, hyperkaliémie

Rare : élévation de la bilirubinémie, hyponatrémie.

4.9. Surdosage

Peu de données sont disponibles en cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes liés au surdosage en IEC peuvent comporter : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Le traitement recommandé consiste en une perfusion IV de sérum salé. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position de choc. Si nécessaire, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination de Zestril doivent être prises (e.g.vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants, sulfate de sodium). Zestril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (cf. rubrique 4.4). La pause de pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué fréquemment.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Code ATC : C09AA03

Zestril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Zestril inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine, responsable de la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, peptide vasoconstricteur et stimulateur de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. Il en résulte une diminution de la concentration d'angiotensine II, entraînant une réduction de l'activité vasopressive et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Celle-ci peut entraîner une élévation de la kaliémie.

L'action sur le système rénine-angiotensine-aldostérone est considérée comme le principal mécanisme responsable de la baisse de la pression artérielle. Cependant, l'activité antihypertensive du lisinopril se manifeste également chez les hypertendus ayant des concentrations basses de rénine. L'enzyme de conversion de l'angiotensine est similaire à la kininase II, enzyme responsable de la dégradation de la bradykinine. Le rôle éventuel de l'élévation des taux de bradykinine, puissant vasodilatateur, sur l'effet thérapeutique du lisinopril reste à préciser.

L'effet de Zestril sur la mortalité et la morbidité dans l'insuffisance cardiaque a été étudié en comparant de fortes doses (32,5 à 35 mg/jour) avec de faibles doses (2,5 mg à 5 mg/j). Au cours d'une étude portant sur 3164 patients avec une durée médiane de suivi de 46 mois, les fortes doses de Zestril ont permis, par rapport aux faibles doses, une diminution de 12 % du risque combiné de mortalité toutes causes et hospitalisations toutes causes ($p=0,002$) et de 8 % du risque combiné de mortalité toutes causes et hospitalisations pour raisons cardio-vasculaires ($p=0,036$). Une réduction de la mortalité toutes causes de 8 % ($p=0,128$) et de la mortalité cardiovasculaire de 10 % ($p=0,073$) ont été observées. Une analyse a posteriori a montré une réduction de 24 % du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque ($p=0,002$) dans le groupe traité par fortes doses. Le bénéfice au plan symptomatique a été similaire dans les 2 groupes de traitement.

Les profils d'effets indésirables (tant en nature qu'en nombre) observés au cours de cette étude ont été similaires dans les 2 groupes de traitement. Les effets prévisibles liés à l'inhibition de l'enzyme de conversion (tels que l'hypotension ou l'altération de la fonction rénale) ont pu être pris en charge et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. La toux a été moins fréquente chez les patients traités par fortes doses de Zestril que chez ceux traités par faibles doses.

L'étude GISSI 3 a comparé, selon un plan factoriel 2x2, les effets de Zestril et de la trinitrine, administrés seuls ou en association pendant 6 semaines par rapport à un groupe contrôle, chez 19394 patients traités dans les 24 heures suivant la survenue d'un infarctus aigu du myocarde.

Zestril a permis une réduction statistiquement significative de la mortalité de 11 % par rapport au groupe contrôle ($2p = 0,03$). La réduction du risque observée sous trinitrine n'était pas significative, mais l'association de Zestril et de trinitrine a permis une réduction significative de la mortalité de 17 % par rapport au groupe contrôle ($2p = 0,02$).

Dans les sous-groupes des patients âgés (>70 ans) et des femmes, prédéfinis comme à haut risque de mortalité, un bénéfice significatif a été observé sur un critère combiné de mortalité et fonction cardiaque. De même, chez l'ensemble des patients comme dans les sous-groupes à haut risque, un bénéfice significatif à 6 mois a été observé sur ce critère après un traitement de 6 semaines par Zestril, associé ou non à la trinitrine indiquant un effet préventif de Zestril. Comme attendu avec tout vasodilatateur, Zestril a été associé à une incidence accrue d'hypotension et de dysfonction rénale, mais sans élévation proportionnelle de la mortalité.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, a comparé Zestril à un antagoniste calcique chez 335 hypertendus diabétiques de type II présentant une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie. Zestril administré à la dose de 10 à 20 mg/jour pendant 12 mois a permis une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 13 mmHg et 10 mmHg et une diminution de l'albuminurie de 40 %. Par rapport au groupe traité par antagoniste calcique, une réduction significativement plus importante de l'albuminurie a été observée sous Zestril, alors que la diminution de la pression artérielle a été similaire dans les 2 groupes. Ceci démontre que Zestril, du fait de ses propriétés inhibitrices de l'enzyme de conversion, réduit la microalbuminurie par action directe sur le tissu rénal en plus de son effet antihypertenseur.

Le traitement par lisinopril ne modifie pas le contrôle glycémique, comme en témoigne l'absence d'effet significatif sur le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1c).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

Le pic de concentration plasmatique de lisinopril est atteint dans les 7 heures environ après prise orale (à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, ce temps est légèrement plus tardif). La quantité absorbée (calculée sur la base de l'excrétion urinaire) représente en moyenne 25 % de la dose administrée, avec une variabilité interindividuelle de 6 à 60 % dans la gamme des doses étudiées (5-80 mg). La biodisponibilité absolue est réduite d'environ 16 % en cas d'insuffisance cardiaque. L'absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques, excepté à l'enzyme de conversion. Des études chez le rat montrent que le lisinopril traverse peu la barrière hémato-encéphalique.

Elimination

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est totalement éliminé dans les urines sous forme inchangée. Après administration répétée, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12,6 heures. La clairance du lisinopril chez le sujet sain est d'environ 50 ml/min. La phase de décroissance des

concentrations plasmatiques comporte une phase terminale prolongée, qui ne contribue pas à l'accumulation du produit.

Elle traduit probablement une saturation de la liaison à l'enzyme de conversion et n'est pas proportionnelle à la dose.

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

L'altération de la fonction rénale réduit l'élimination du lisinopril (qui est éliminé par le rein) mais ce phénomène ne devient cliniquement significatif que lorsque le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 30 ml/min. En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (ClCr comprise entre 30 et 80 ml/mn), l'exposition moyenne augmente de seulement 13%, alors qu'elle est multipliée par 4.5 en cas d'insuffisance rénale sévère (ClCr comprise entre 5 et 30 ml/mn).

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

Insuffisance cardiaque

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

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'AUC plus élevées (d'environ 60 %) par rapport aux sujets jeunes.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion provoquent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, pouvant provoquer une mort fœtale ainsi que des anomalies congénitales, touchant en particulier le crâne. Une foetotoxicité, un retard de croissance intra-utérin ainsi qu'une persistance du canal artériel ont également été observés. Ces anomalies de développement seraient en partie dues à une action directe des IEC sur le système rénine-angiotensine fœtal. Elles sont également en partie liées à l'ischémie, conséquence d'une hypotension chez la mère, ainsi qu'à la diminution du flux sanguin placentaire et à la réduction de l'apport d'oxygène et de nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (Ph. Eur.)

Hydrogénophosphate de calcium (Ph. Eur.)

Oxyde de fer rouge (E172), sauf pour les dosages 2,5mg et 40mg

Oxyde de fer jaune, pour le dosage 40mg

Amidon de maïs (Ph. Eur.)

Amidon prégélatinisé USNF

Stéarate de magnésium (Ph. Eur.)

6.2. Incompatibilités

Non connu

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons HDEP (60 et 100)

Plaquettes Al/PVC

Plaquettes PVC/PVDC

Tube de polypropylène

Conditionnements enregistrés : 14, 2x14, 4x14, 7x14, 3x10, 4x10, 5x10, 6x10, 10x10

Conditionnements hospitaliers : 5x8, 400 et 500

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation, et l'élimination

Pas d'instructions particulières.

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

AstraZeneca

1 place Renault

92 844 RUEIL-MALMAISON CEDEX

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DU DERNIER RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE