ANSM - Mis à jour le : 03/08/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LISINOPRIL BIOGARAN 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lisinopril..... 5 mg

Sous forme de lisinopril dihydraté

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

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, dans les 24 premières heures.

Complications rénales du diabète

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le lisinopril 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 lisinopril.

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

Hypertension artérielle

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

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 débuter 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/jour.

Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut survenir lors de l'initiation du traitement par le lisinopril, 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 le lisinopril. Si le diurétique ne peut pas être interrompu chez les patients hypertendus, la dose initiale de lisinopril sera de 5 mg/jour, 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 (voir rubriques 4.4 et 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/jour)**
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/jour.

Utilisation chez les enfants et adolescents hypertendus âgés de 6 à 16 ans

La posologie initiale recommandée est de 2,5 mg, une fois par jour, chez les patients de 20 à 50 kg et de 5 mg, une fois par jour, pour les patients ? 50 kg. La posologie doit être ajustée individuellement jusqu'à un maximum de 20 mg, une fois par jour, pour les patients de 20 à 50 kg et de 40 mg pour les patients ? 50 kg. Les posologies supérieures à 0,61 mg/kg (ou supérieures à 40 mg) n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants ayant une altération de la fonction rénale, il faut envisager une posologie initiale plus faible, ou une augmentation de l'intervalle de temps entre les prises.

Insuffisance cardiaque

En cas d'insuffisance cardiaque symptomatique, le lisinopril doit être utilisé en association avec un traitement diurétique et, si nécessaire, un digitalique ou un bêta-bloquant. Le lisinopril 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 du lisinopril doit ensuite être augmentée :

- par paliers de 10 mg maximum ;
- à 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 débuter le traitement par le lisinopril. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sera effectuée (voir rubrique 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 le lisinopril.

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

Le traitement par le lisinopril 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 1ère dose, suivie de 5 mg à la 24ème heure, 10 mg à la 48ème 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 (voir rubrique 4.4).

En cas d'insuffisance rénale (ClCr 80 ml/min), la posologie initiale de lisinopril 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 ? 100 mmHg), une posologie d'entretien de 5 mg/jour, 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 le lisinopril doit être poursuivi (voir rubrique 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/min), la posologie initiale de lisinopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).

Population pédiatrique

Les données d'efficacité et de sécurité, chez les enfants de plus de 6 ans présentant une hypertension, sont limitées, mais il n'y a pas de données dans les autres indications (voir rubrique 5.1). La prise de lisinopril n'est pas recommandée chez les enfants dans une indication autre que l'hypertension.

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

Sujets âgés

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 lisinopril. 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 du lisinopril n'est pas recommandée.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Antécédent d'angio-œdème associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- Utilisation concomitante de lisinopril avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5) ;

- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;

- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;

- L'association de LISINOPRIL BIOGARAN à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

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 le lisinopril est administré chez l'hypertendu présentant une déplétion hydrique (par exemple, traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 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, le lisinopril 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 le lisinopril peuvent être nécessaires.

Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Le lisinopril 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/jour, 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 le lisinopril doit être arrêté.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, le lisinopril 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 (ClCr 80 ml/min), la posologie initiale de lisinopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1, rubrique 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 le lisinopril.

Chez certains patients 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 observés, en particulier lorsque le lisinopril 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 du lisinopril peuvent être nécessaires.

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, le lisinopril ne doit pas être administré en cas de dysfonction rénale (créatininémie supérieure à 177 µmol/l et/ou protéinurie supérieure à 500 mg/24 h). En cas de dysfonction rénale apparaissant au cours du traitement par lisinopril (créatininémie supérieure à 265 µmol/l ou doublement de la créatininémie par rapport à la valeur basale avant traitement), l'arrêt du lisinopril 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 le lisinopril. Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement. Dans ces cas, le lisinopril 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 noirs 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 (voir rubrique 4.3).

L’utilisation concomitante d’IEC avec l’association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d’angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de lisinopril. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques

4.3 et 4.5).

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

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Des réactions anaphylactoïdes ont été 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 lisinopril, le lisinopril doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en œuvre.

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. Le lisinopril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procaïnamide, 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 le lisinopril 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.

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

Il est établi que l’association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine-II (ARA II) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et d’altération de la fonction rénale (incluant le risque d’insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l’association d’IEC, d’ARA II ou d’aliskiren n’est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de

la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Origine ethnique

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

Comme avec les autres IEC, l'effet antihypertenseur du lisinopril 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, le lisinopril 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

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée, les diabétiques et/ou les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), et d'autres médicaments hyperkaliémiants (par exemple : l'héparine, la triméthoprime ou du cotrimoxazole également connue sous l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Diabète

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

Lithium

L'association du lisinopril avec le lithium est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Excipient

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

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

- Agents antihypertenseurs

Lorsque lisinopril est associé avec d'autres agents antihypertenseurs (par exemple la nitroglycérine et autres nitrates, ou autres vasodilatateurs), une baisse supplémentaire de la pression artérielle peut survenir.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion , d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

- Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème

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

L'association d'IEC avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (tels que le temsirolimus, le sirolimus, l'évérolimus) ou les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) (tel que le racécadotril), la vildagliptine ou les activateurs du plasminogène tissulaire peuvent augmenter le risque d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

- Diurétiques

Lorsqu'un diurétique est associé à lisinopril, 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 lisinopril. Le risque d'hypotension symptomatique peut-être limité en arrêtant le diurétique avant de débuter le traitement par lisinopril (voir rubriques 4.2 et 4.4).

- Potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par lisinopril. L'utilisation de diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de substituts de sel contenant du potassium peut entraîner des augmentations significatives de la kaliémie particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale.

Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de lisinopril avec d'autres médicaments hyperkaliémiants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du lisinopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

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

- Ciclosporine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

- Héparine

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l’utilisation concomitante d’IEC avec de l’héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

- Lithium

Une 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 lisinopril avec le lithium n'est pas recommandée. Si elle s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) y compris acide acétylsalicylique ? 3 g par jour

Lorsque les IEC sont administrés simultanément avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (par exemple l’acide acétylsalicylique à une posologie anti-inflammatoire, les inhibiteurs de COX-2 et les AINS non sélectifs), une diminution de l’effet antihypertenseur peut survenir. L’utilisation concomitante d’IEC et d’AINS peut conduire à une augmentation du risque d’altération de la fonction rénale, incluant une éventuelle insuffisance rénale aigüe et à une augmentation des concentrations sériques de potassium, en particulier chez les patients présentant une fonction rénale déjà altérée. Ces effets sont en général réversibles. Cette association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après initiation du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

- Sels d'or

Une réaction nitritoïde (symptômes de vasodilatation incluant flush, nausées, vertiges et hypotension qui peuvent être très sévères) suivant une injection de sels d’or (par exemple l’aurothiomalate de sodium) a été rapportée plus fréquemment chez les patients recevant un IEC.

- 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 (voir rubrique 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, hypoglycémiants 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, béta-bloquants, dérivés nitrés

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Aucune information n'étant disponible en ce qui concerne l'utilisation de lisinopril pendant l'allaitement, lisinopril n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec un profil de sécurité établi pendant l'allaitement sont préférables, particulièrement en ce qui concerne les enfants prématurés et au cours des premières semaines qui suivent l'accouchement.

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 le lisinopril ou par d'autres IEC, selon les fréquences suivantes : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à 1/100), rare (? 1/10000 à 1/1000), très rare (1/10000) inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Anomalies hématologiques et du système lymphatique

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

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

Affections du système immunitaire

Fréquence inconnue : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare : hypoglycémie.

Affections du système nerveux et psychiatriques

Fréquent : étourdissements, céphalées.

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

Rare : confusion mentale, troubles de l'odorat.

Fréquence inconnue : syndromes dépressifs, syncope.

Affections 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 (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : toux.

Peu fréquent : rhinite.

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

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs.

Rare : sécheresse buccale.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.

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

Très rare : sudation, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pseudo-lymphome cutané.

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

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : dysfonction rénale.

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë.

Très rare : oligurie/anurie.

Affections endocriniennes

Rare : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH).

Affections du système reproducteur

Peu fréquent : impuissance.

Rare : gynécomastie.

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.

Les données de tolérance suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré dans la population pédiatrique présentant une hypertension, et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

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 du lisinopril doivent être prises (ex. vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants, sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

La pose 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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, code ATC : C09AA03.

Mécanisme d'action

Le lisinopril est un inhibiteur de la peptidyl dipeptidase. Le lisinopril 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et sécurité clinique

L'effet du lisinopril 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/jour). Au cours d'une étude portant sur 3164 patients avec une durée médiane de suivi de 46 mois, les fortes doses de lisinopril 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 lisinopril que chez ceux traités par faibles doses.

L'étude GISSI 3 a comparé, selon un plan factoriel 2x2, les effets du lisinopril 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, le lisinopril 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 du lisinopril 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 le lisinopril, associé ou non à la trinitrine indiquant un effet préventif du lisinopril. Comme attendu avec tout vasodilatateur, le lisinopril 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 le lisinopril à un antagoniste calcique chez 335 hypertendus diabétiques de type II présentant une néphropathie débutante caractérisée par une microalbuminurie. Le lisinopril 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 lisinopril, alors que la diminution de la pression artérielle a été similaire dans les 2 groupes. Ceci démontre que le lisinopril, 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).

Agents agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

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

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d’un diabète de type 2 et d’une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été

arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

Dans une étude clinique réalisée chez 115 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients de moins de 50 kg ont reçu soit 0,625 mg, soit 2,5 mg, soit 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients de 50 kg ou plus ont reçu soit 1,25 mg, soit 5 mg, soit 40 mg de lisinopril une fois par jour. Après 2 semaines de traitement, le lisinopril administré une fois par jour a diminué la pression artérielle de manière dose dépendante et en présentant une efficacité antihypertensive avérée, à des doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé dans une phase de retrait de traitement, au cours de laquelle la pression diastolique a augmenté d'environ 9 mmHg, plus fréquemment chez les patients prenant le placebo que chez les patients prenant des doses moyennes et fortes de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril a été cohérent dans plusieurs sous-groupes démographiques : âge, stade de Tanner, sexe et l'origine ethnique.

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/min), 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/min).

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

Insuffisance cardiaque

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

Population pédiatrique

Le profil pharmacocinétique du lisinopril a été étudié chez 29 patients hypertendus âgés de 6 à 16 ans, avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min/1,73 m^2. Après administration de doses de 0,1 à 0,2 mg/kg, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques en lisinopril est survenu dans les 6 heures, et l'évaluation de l'absorption basée sur les quantités retrouvées dans les urines était d'environ 28 % et similaires à celles observées chez les adultes.

Dans cette étude, les valeurs d'ASC et de C_{max} chez les enfants ont été cohérentes avec celles observées précédemment chez l'adulte.

Sujet âgé

Les sujets âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'ASC 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 fœtotoxicité, 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, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 30, 84, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
28, 30, 84, 90 ou 100 comprimés en flacon (PP) type sécuritainer fermé par un bouchon (PEBD) contenant un dessiccant (gel de silice).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 367 307 6 2 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 379 152 2 9 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 379 137 3 7 : 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 379 139 6 6 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 566 253 3 8 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 367 308 2 3 : 28 comprimés en flacon (PP).
- 34009 379 153 9 7 : 30 comprimés en flacon (PP).
- 34009 379 135 0 8 : 84 comprimés en flacon (PP).
- 34009 379 136 7 6 : 90 comprimés en flacon (PP).
- 34009 566 255 6 7 : 100 comprimés en flacon (PP).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.