

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mai 2018

lisinopril

ZESTRIL 5 mg, comprimé sécable

Boite de 28 (CIP : 34009 329 991 0 1)

ZESTRIL 20 mg, comprimé

Boite de 28 (CIP : 34009 329 990 4 0)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	C09AA03 (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion non associés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « <i>Hypertension artérielle</i> : Traitement de l'hypertension artérielle.- <i>Insuffisance cardiaque</i> : Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.- <i>Infarctus du myocarde en phase aiguë</i> : 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.- <i>Complications rénales du diabète</i> : Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 6 octobre 1987 Rectificatifs d'AMM du 10/11/2014, du 17/04/2015, du 19/10/2016 et du 17/10/2017 (cf. 04.2 Tolérance).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	C Système cardiovasculaire C09 Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine C09A Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, non associés C09AA Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, seuls C09AA03 lisinopril

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 05/09/2012, la Commission a considéré que le SMR de ZESTRIL était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (5 PBRER couvrant la période du 24 septembre 2012 au 23 septembre 2017).

Durant cette période, 9 signaux ont été identifiés : hallucinations, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, utilisation concomitant d'aliskiren, double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, utilisation concomitante avec des activateurs tissulaires du plasminogène, interaction avec le cotrimoxazole, interaction avec les inhibiteurs de mTOR, interaction avec les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre/neprilysine, interaction avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4).

Seul le signal « interaction avec les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) » a été réfuté et clôturé ; les autres ont été clôturés et ont fait l'objet de modifications de l'information médicale.

Les risques importants et les informations manquantes identifiés dans le dernier PBRER étaient :

- **risques importants identifiés** : sécrétion anormale d'hormone antidiurétique, double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, toux, angioedème ;
- **risques importants potentiels** : carcinome épidermoïde de la peau et de la lèvre ;
- **informations manquantes** : utilisation chez la femme allaitante.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. Annexe) et ont notamment concerné les rubriques :

- **Contre-indications** : ajout de la contre-indication avec les médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min) ;
- **Mises en garde et précautions d'emploi** :
 - o ajout d'un risque plus élevé d'angioedème chez les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR ;
 - o ajout de la non recommandation du double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskirène en raison du risque augmenté d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale, et ajout de précautions d'emploi en cas d'une association considérée comme absolument nécessaire ;
- **Interactions médicamenteuses** : ajout d'une interaction avec les médicaments du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone, les inhibiteurs de mTOR ou de l'endopeptidase neutre, les activateurs du plasminogène tissulaire et le cotrimoxazole.
- **Grossesse et allaitement**
- **Effets indésirables** :
 - o ajout des effets « réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes » (fréquence indéterminée), « hallucinations » (peu fréquent), « troubles de l'odorat » (peu fréquent), « syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) » (fréquence rare) ;
 - o modifications de la fréquence des effets « hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx » de peu fréquent à rare.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités ZESTRIL est estimé à 103 920 (24 907 prescription de ZESTRIL 5 mg et 79 013 prescription de ZESTRIL 20 mg). ZESTRIL est majoritairement prescrit dans les hypertension essentielles (59% des prescriptions) par les médecins généralistes (87% des prescriptions) et les cardiologues (12% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertension artérielle^{1,2,3}, l'insuffisance cardiaque^{4,5}, les néphropathies^{6,7,8,9} et l'infarctus du myocarde^{10,11}, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/09/2012, la place de ZESTRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, dont ZESTRIL, sont des traitements de première intention dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et la néphropathie.

¹ HAS / SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Septembre 2016

² SFHTA. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. 2013

³ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31:1281-357.

⁴ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975

⁵ HAS. Guide parcours de soins - Insuffisance cardiaque. Juin 2014

⁶ HAS. Guide du Parcours de Soins pour la maladie rénale chronique de l'adulte. Février 2012

⁷ NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. January 2015

⁸ McFarlane P, Gilbert R.E, MacCallum L et al. Lignes directrices de pratique clinique La néphropathie chronique en présence de diabète. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. *Can J Diabetes.* 2013;37:S504-12

⁹ ANAES. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. 2004

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soins – Maladie coronarienne stable. Septembre 2016

¹¹ Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal.* 2017;00:1-66

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Hypertension artérielle

- L'hypertension artérielle est susceptible d'engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.

Insuffisance cardiaque symptomatique

- L'insuffisance cardiaque est une affection grave, pouvant engager par ses complications le pronostic vital du patient.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- Leur rapport efficacité / effets indésirables est important
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.

Complication rénale du diabète

- Les néphropathies sont des affections qui peuvent engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Ces spécialités sont un médicament de première intention.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.

Infarctus du myocarde en phase aiguë

- Le post-infarctus du myocarde en phase aiguë est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Ces spécialités entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- Il s'agit d'un traitement de première intention, qui s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.
- Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, notamment parmi les autres IEC.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZESTRIL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

ANNEXE

Tableau comparatif des RCP de ZESTRIL 5 mg et 20 mg

Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Ancien RCP (juin 2012)	Nouveau RCP (octobre 2017)
3. FORME PHARMACEUTIQUE	
Comprimé Comprimé rond, rose foncé, non pelliculé, biconvexe, avec "♥ 20" sur une face et lisse sur l'autre face. Diamètre de 8 mm.	SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 Comprimé Comprimé rond, brun rouge, non pelliculé, biconvexe, avec "♥ 20" sur une face et lisse sur l'autre face. Diamètre de 8 mm.
4. DONNÉES CLINIQUES	
4.1 Indications thérapeutiques	
<i>Hypertension artérielle</i> Traitement de l'hypertension artérielle.	
<i>Insuffisance cardiaque</i> Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique.	
<i>Infarctus du myocarde en phase aiguë</i> 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.	SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015 <i>Infarctus du myocarde en phase aiguë</i> 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.
<i>Complications rénales du diabète</i> Traitement de l'atteinte rénale chez l'hypertendu diabétique de type II présentant une néphropathie débutante (cf. rubrique 5.1).	<i>Complications rénales du diabète</i> 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	
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. rubrique 4.4).	
<i>Hypertension artérielle</i> Zestril peut être utilisé seul ou en association avec d'autres classes de médicaments antihypertenseurs.	SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 La posologie doit être adaptée individuellement en fonction du profil du patient et de la réponse tensionnelle (voir rubrique 4.4).
<i>Initiation du traitement</i> Dans l'hypertension artérielle, la dose initiale recommandée est de 10 mg/jour. En cas de stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostéron (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).	SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015 <i>Hypertension artérielle</i> Zestril 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).
<i>Traitement d'entretien</i> 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/mn)	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.

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

La posologie 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 \geq 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 \geq 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, 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.

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

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 chez les patients hypertendus, 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 (voir rubriques 4.4. et 4.5).

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

La posologie peut être augmentée jusqu'à ce que la pression artérielle soit contrôlée, sans dépasser 40 mg/j.

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

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 Zestril. 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 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 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

<p>L'adaptation posologique doit être basée sur la réponse clinique individuelle du patient.</p> <p>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 Zestril. Une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie sera effectuée (cf. rubrique 4.4).</p> <p>Infarctus du myocarde en phase aiguë</p> <p>Les traitements standards recommandés à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (thrombolytiques, aspirine, béta-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.</p> <p>Initiation du traitement (au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus)</p> <p>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 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 (cf. rubrique 4.4).</p> <p>En cas d'insuffisance rénale (ClCr<80 ml/min), la posologie initiale de Zestril sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).</p> <p>Traitement d'entretien</p> <p>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.</p> <p>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. rubrique 4.2).</p> <p>Complications rénales du diabète</p> <p>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.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale (ClCr<80 ml/min), la posologie initiale de Zestril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).</p> <p>Utilisation en Pédiatrie</p> <p>Les données d'efficacité et de tolérance, 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.</p> <p>Le lisinopril n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 ans ou chez les enfants</p>	<p>4.4).</p> <p>En cas d'insuffisance rénale (ClCr<80 ml/min), la posologie initiale de Zestril sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir tableau 1).</p> <p>Traitement d'entretien</p> <p>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.</p> <p>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 (voir rubrique 4.2).</p> <p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>Les données d'efficacité et de tolérance, 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.</p> <p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>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.</p> <p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</p> <p>Sujets plus âgés</p> <p>Les études cliniques n'ont pas montré de modification de l'efficacité ou de la tolérance en fonction de l'âge.</p>
---	---

<p>présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1,73m²) (voir rubrique 5.2)</p> <p>Sujet âgé Les études cliniques n'ont pas montré de modification de l'efficacité ou de la tolérance en fonction de l'âge.</p> <p>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.</p> <p>Transplantation rénale Aucune donnée n'étant disponible chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente, l'utilisation de Zestril n'est pas recommandée.</p>	
<p>4.3 Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6) 	<p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à Zestril, à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1 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. - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (cf. rubriques 4.4 et 4.6). - Administration en association avec les médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients diabétiques (type I ou II) ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73m²). <p>SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'association de Zestril 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). <p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 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. - Angioedème héréditaire ou idiopathique. - 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6). - L'association de Zestril 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).
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>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. rubrique 4.5 et rubrique 4.8). En</p>	<p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016</p> <p>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 (par exemple, traitement diurétique, régime hyposodé,</p>

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, 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

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.

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 observés, 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.

A 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-oedème

Un angio-oedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans des cas peu fréquents 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-oedème 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-oedème a été observé chez les patients race noire traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-oedème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-oedème 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'aphérente des LDL

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours de l'aphérente des LDL utilisant du

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire
SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1
Approuvé le 19 octobre 2016

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 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.

A la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, Zestril ne doit pas être administré en cas de dysfonction rénale (créatininémie supérieure à 177 µmol/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 µmol/l ou doublement de la créatininémie par rapport à la valeur basale avant traitement), l'arrêt du Zestril devra être envisagé.

Hypersensibilité / Angio-oedème

Un angio-oedème 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.

SE/H/0527/002 ,004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

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

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

SE/H/0527/001-005/II/066 MAJ CDS nov 2016 rectificatif ANSM 17/10/2017

Les patients traités de façon concomitante avec un inhibiteur de mTOR (par exemple sirolimus, éverolimus, temsirolimus) peuvent avoir un risque plus élevé d'angio-oedème (par exemple œdème des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir section 4.5).

SE/H/0527/002 ,004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en association avec les médicaments contenant de l'aliskiren

L'association du lisinopril et de l'aliskiren, responsable d'un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) n'est pas recommandée car celle-ci est associée à un risque accru d'hypotension,

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 élévarions de la kaliémie ont été observées chez des patients traités par IEC, y

d'hyperkaliémie et de modifications de la fonction rénale (voir rubriques 4.5).

SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaiteme ; approbation le 17/04/2015

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.

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

Origine ethnique

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

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

Hyperkaliémie

<p>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 hyperkaliémiants (ex : héparine). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (cf. rubrique 4.5).</p> <p>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 (cf. rubrique 4.5).</p> <p>Lithium L'association de Zestril avec le lithium est généralement déconseillée (cf. rubrique 4.5).</p> <p>Grossesse et allaitement Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement 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 (cf rubriques 4.3 et 4.6)</p> <p>L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.</p>	<p>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 (par exemple : spironolactone, triamtérolène ou amiloride), potassium, ou prenant des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que ceux traités par d'autres produits hyperkaliémiants (par exemple : héparine, association triméthoprime/sulfaméthoxazole également connue sous cotrimoxazole). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée.</p> <p>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).</p> <p>Lithium L'association de Zestril avec le lithium est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).</p> <p>GrossesseLes IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement 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)</p> <p>L'utilisation du lisinopril n'est pas recommandée au cours de l'allaitement.</p>
---	---

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

	<p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 Agents antihypertenseurs Lorsque Zestril 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.</p> <p>L'association du lisinopril et des médicaments contenant de l'aliskirène doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p>SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015 Agents antihypertenseurs Lorsque Zestril 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.</p> <p>Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostéron (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).</p> <p>SE/H/0527/001-005/II/066 MAJ CDS nov 2016 approbation le 17/10/2017 Médicaments pouvant augmenter le risque d'angio-cédème : L'association d'IEC avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (tels que le temsirolimus, le sirolimus, l'éverolimus) ou les inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) (tel que le</p>
--	--

<p>Diurétiques Lorsqu'un diurétique est associé à Zestril, les effets antihypertenseurs sont en général additifs.</p> <p>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 débuter le traitement par Zestril (cf. rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>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, triamtérine, 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.</p> <p>Si Zestril est associé à un diurétique hypokaliémiant, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être améliorée.</p> <p>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 (voir rubrique 4.4).</p> <p>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris acide acétyl salicylique $\geq 3g/jour$ 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.</p> <p>Sels d'or : Une réaction nitrinoïde (symptômes de vasodilatation incluant flush, nausées, vertiges et hypotension qui peuvent être très sévères) suivant une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomolate de sodium) a été rapportée plus fréquemment chez les patients recevant un IEC.</p> <p>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.</p> <p>Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques</p>	<p>racécadotril) ou les activateurs du plasminogène tissulaire peuvent augmenter le risque d'angio-oedème.</p> <p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016</p> <p>Diurétiques Lorsqu'un diurétique est associé à Zestril, les effets antihypertenseurs sont en général additifs.</p> <p>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 débuter le traitement par Zestril (voir. rubriques 4.2 et 4.4).</p> <p>Potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique Bien qu'au cours des études cliniques, la kaliémie soit demeurée habituellement dans les limites normales, une hyperkaliémie a été rapportée chez certains patients. La prise de suppléments en potassium, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium et d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium sériques, peut entraîner une augmentation significative de la kaliémie, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale. Une surveillance appropriée de la kaliémie doit être mise en place. Voir rubrique 4.4.</p> <p>Si Zestril est associé à un diurétique hypokaliémiant, l'hypokaliémie provoquée par le diurétique peut être améliorée.</p> <p>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 (voir rubrique 4.4).</p> <p>Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), y compris acide acétyl salicylique $\geq 3g/jour$ 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 aiguë 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.</p> <p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</p>
---	---

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. 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.

Zestril 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 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2 et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition au 1^{er} 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 IEC 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.

L'exposition aux IEC au cours des 2 et 3^{ème} 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) (cf. aussi section 5.3). En cas d'exposition au cours du 2^{ème} trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie foetale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne.

Les nouveaux-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillées sur le plan tensionnel (cf aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Des données pharmacocinétiques limitées montrent de très faibles concentrations dans le lait (voir rubrique 5.2). Bien que ces concentrations ne semblent ne pas avoir de réelles conséquences cliniques, l'administration de ZESTRIL est déconseillée chez les enfants prématurés et au cours de premières semaines qui suivent l'accouchement, en raison du risque hypothétique d'effets secondaires au niveau cardiovasculaire et rénal de l'expérience

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

Activateurs du plasminogène tissulaire

Un traitement en association avec des activateurs du plasminogène tissulaire peut augmenter le risque d'angio-cédème.

SE/H/0527/001-005/II/066 MAJ CDS nov 2016 rectificatif ANSM 17/10/2017

Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole)

Les patients traités simultanément avec du cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter une augmentation du risque d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure.

SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015

Les nouveaux-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillées 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 Zestril pendant l'allaitement, Zestril 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.

<p>clinique insuffisante.</p> <p>Dans le cas de l'allaitement d'un enfant plus âgé, l'administration de ZESTRIL peut être envisagée chez une femme qui allaite, si ce traitement est nécessaire pour la mère et que l'enfant est surveillé dans le but de détecter d'éventuels effets secondaires.</p>	
<p>4.8 Effets indésirables</p>	
<p>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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 0,01\%$) inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).</p>	<p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016</p> <p>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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles).</p>
<p>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. rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie autoimmune.</p>	<p>SE/H/0527/002 ,004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 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 autoimmune.</p>
<p>Troubles métaboliques et nutritionnels Très rare : hypoglycémie.</p>	<p>SE/H/0527/001-005/II/066 MAJ CDS nov 2016 rectificatif ANSM 17/10/2017 Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes</p>
<p>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. Fréquence inconnue : syndromes dépressifs, syncope.</p>	<p>SE/H/0527/002 ,004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 Troubles du métabolisme et de la nutrition Très rare : hypoglycémie.</p> <p>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. Fréquence inconnue : syndromes dépressifs, syncope.</p>
<p>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. rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud.</p>	<p>SE/H/0527/002 ,004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015 Affections du système nerveux et psychiatriques Fréquent : étourdissements, céphalées Peu fréquent : troubles de l'humeur, paresthésie, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil, hallucinations, troubles de l'odorat. Rare : confusion mentale. Fréquence inconnue : syndromes dépressifs, syncope.</p> <p>SE/H/0527/002 ,004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 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,</p>

<p><u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u></p> <p>Fréquent : toux Peu fréquent : rhinite Très rare : bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/ pneumonie à éosinophiles</p>	<p>syndrome de Raynaud.</p>
<p><u>Troubles gastro-intestinaux</u></p> <p>Fréquent : diarrhée, vomissements Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs Rare : sécheresse buccale Très rare : pancréatite, angio-oedème intestinal, hépatite (cytolytique ou cholestatique), ictere et insuffisance hépatique.</p>	<p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u></p> <p>Fréquent : toux Peu fréquent : rhinite Très rare : bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/ pneumonie à éosinophiles</p> <p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <p>Fréquent : diarrhée, vomissements Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs Rare : sécheresse buccale Très rare : pancréatite, angio-oedème intestinal, hépatite (cytolytique ou cholestatique), ictere et insuffisance hépatique.</p>
<p><u>Affections cutanées et des annexes</u></p> <p>Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/ œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf. rubrique 4.4), Rare : urticaire, alopécie, psoriasis. Très rare : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.</p>	<p><u>SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015</u> <u>Affections gastro-intestinales</u></p> <p>Fréquent : diarrhée, vomissements Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs Rare : sécheresse buccale Très rare : pancréatite, angio-oedème intestinal, hépatite (cytolytique ou cholestatique), ictere et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).</p>
<p>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.</p>	<p><u>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</u> <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/ œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (cf. rubrique 4.4), Rare : urticaire, alopécie, psoriasis. Très rare : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.</p>
<p><u>Troubles rénaux et urinaires</u></p> <p>Fréquent : dysfonction rénale Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë Très rare : oligurie/anurie</p> <p><u>Troubles du système reproducteur</u></p> <p>Peu fréquent : impuissance Rare : gynécomastie</p> <p><u>Troubles généraux</u></p> <p>Peu fréquent : fatigue, asthénie.</p> <p><u>Anomalies biologiques</u></p> <p>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</p>	<p><u>SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015</u> <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u></p> <p>Peu fréquent : éruption cutanée, prurit.</p> <p>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 (cf. rubrique 4.4), Très rare : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.</p> <p><u>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire</u> <u>SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1</u> <u>Approuvé le 19 octobre 2016</u></p> <p>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 (cf. rubrique 4.4), Très rare : sudation, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens Johnson, érythème polymorphe, pseudolymphome cutané.</p>

population pédiatrique présentant une hypotension, et que le profil de sécurité dans ce groupe d'âge est comparable à celui observé chez les adultes.

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.

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : dysfonction rénale

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë

Très rare : oligurie/anurie

SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015

Affections endocriniennes

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

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

Affection du système reproducteur

Peu fréquent : impuissance

Rare : gynécomastie

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

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.

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

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.ansm.sante.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 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 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.

SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire

SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1

Approuvé le 19 octobre 2016

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 (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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques	
<p>Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Code ATC : C09AA03</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 ($2p = 0,02$).</p> <p>Dans les sous-groupes des patients âgés (>70 ans) et des femmes, prédefinis comme à haut risque de mortalité, un bénéfice significatif a été observé sur un critère combiné de</p>	<p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014</p> <p>Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Code ATC : C09AA03</p> <p>Mécanisme d'action</p> <p>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.</p> <p>Effets pharmacodynamiques</p> <p>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.</p> <p>Le rôle éventuel de l'élévation des taux de bradykinine, puissant vasodilatateur, sur l'effet thérapeutique du lisinopril reste à préciser.</p> <p>Efficacité et sécurité clinique</p> <p>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.</p>
<p>Has - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique Avis 2</p>	20/23

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).

SE/H/0527/002 ;004/II/57 finalisation art. 31, ajout EI et grossesse et allaitement ; approbation le 17/04/2015
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 prématièrement 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.

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

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

<p>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 race.</p>	<p>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.</p>
---	---

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

SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014

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.

<p>heures, les concentrations plasmatiques de lisinopril diminuent en moyenne de 60 %, avec une clairance de dialyse comprise entre 40 et 55 ml/min.</p> <p><u>Insuffisance cardiaque</u> 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.</p> <p><u>Sujet âgé</u> Les sujets âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'AUC plus élevées (d'environ 60 %) par rapport aux sujets jeunes.</p> <p><u>Pédiatrie</u> 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/1,73m². 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.</p> <p>Dans cette étude, les valeurs d'ASC et de Cmax chez les enfants ont été cohérentes avec celles observées précédemment chez l'adulte.</p>	<p><u>Population pédiatrique</u>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/1,73m². 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.</p> <p>Dans cette étude, les valeurs d'ASC et de Cmax chez les enfants ont été cohérentes avec celles observées précédemment chez l'adulte.</p> <p><u>Sujets plus âgés</u> Les sujets âgés présentent des taux sanguins supérieurs et des valeurs d'ASC plus élevées (d'environ 60 %) par rapport aux sujets jeunes.</p>
--	---

<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</p> <p>Plaquettes thermoformées PVC/Aluminium 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.</p>	<p>SE/H/0527/002 ;004/II/53 – aliskirène & EI « hallucinations » ; approbation le 10/11/2014 Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), (PVC-PVDC/Aluminium) ou (Aluminium/Aluminium) Conditionnements enregistrés : 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 400 et 500 comprimés Conditionnements calendaires de 14, 28, 42, 56, 84 et 98 comprimés. Flacon (PEHD) de 20, 30, 50, 100 et 400 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <p>AstraZeneca 1 place Renault 92844 RUEIL-MALMAISON CEDEX</p>	<p>Changement dans l'adresse du titulaire de l'AMM en France approbation le 12/10/2016 AstraZeneca TOUR CARPE DIEM 31 PLACE DES COROLLES 92400 COURBEVOIE</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <p>34009 329 990 4 0 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) 34009 398 904 6 3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) 34009 559181 0 3 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)</p>	<p>SE/H/0527/001-005/II/058 : Interaction avec les activateurs du plasminogène tissulaire SE/H/0527/001-005/II/060 : mise à jour du CDS/CPIL et mise en place du QRD template 9.1 Approuvé le 19 octobre 2016 34009 329 990 4 0 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) 34009 398 904 6 3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) 34009 559181 0 3 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)</p>