

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

### 1) Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) :

LISOR® 10 mg/ 5 mg, comprimé.  
LISOR® 20 mg/ 10 mg, comprimé.

### 2) Composition qualitative et quantitative en principe (s) actif (s) et en excipients :

LISOR® 10 mg/ 5 mg, comprimé.

Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril et 5 mg d'amlodipine.

LISOR® 20 mg/ 10 mg, comprimé.

Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril et 10 mg d'amlodipine.

### 3) Forme pharmaceutique et présentation :

Comprimé. Boite de 30 comprimés.

*LISOR® 10 mg/ 5 mg, comprimé :*

Comprimé rond, plat, à bords chanfreinés, de couleur blanche ou blanc cassé, comportant une barre de cassure sur une face et l'inscription « A+L » en relief sur l'autre face. Diamètre : environ 8 mm.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

*LISOR® 20 mg/ 10 mg, comprimé :*

Comprimé rond, biconvexe, de couleur blanche ou blanc cassé, comportant une inscription « CF3 » en relief sur une seule face. Diamètre : environ 8 mm

### 4) Données cliniques :

#### 4-1/Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

LISOR® est indiqué en tant que traitement substitutif chez les patients présentant une pression sanguine suffisamment contrôlée par l'administration concomitante de lisinopril et d'amlodipine à la même dose.

#### 4-2/Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé pris une fois par jour. La dose quotidienne maximale est d'un comprimé. La prise d'aliments n'affectant pas l'absorption, LISOR® peut être pris sans tenir compte des repas.

##### *Insuffisance rénale*

Afin de déterminer les doses de départ et d'entretien optimales chez les insuffisants rénaux, la recherche de la posologie devra être effectuée chez chaque patient à l'aide des composants individuels lisinopril et amlodipine. LISOR® est indiqué uniquement chez les patients pour lesquels la dose d'entretien optimale de lisinopril et d'amlodipine a été déterminée. La fonction rénale et les taux sériques de potassium et de sodium devront être surveillés pendant le traitement par LISOR®. En cas de détérioration de la fonction rénale, l'utilisation de LISOR® devra être interrompue et remplacée par les composants individuels ajustés de manière adéquate. L'amlodipine n'est pas dialysable.

##### *Insuffisance hépatique*

L'élimination de l'amlodipine peut être prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Aucune recommandation précise de dosage n'a été établie pour de tels cas ; par

conséquent, ce médicament devra être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Enfants et adolescents*

LISOR® ne doit pas être utilisé chez l'enfant et adolescent en dessous de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

#### *Personnes âgées (> 65 ans).*

Lors des études cliniques, il n'est apparu aucune modification liée à l'âge des profils d'efficacité ou de sécurité de l'amlodipine ou du lisinopril. Afin de déterminer la dose d'entretien optimale chez les patients âgés, la recherche de la posologie devra être effectuée chez chaque patient individuellement à l'aide de l'association libre lisinopril et amlodipine. LISOR® est indiqué uniquement chez les patients pour lesquels la dose d'entretien optimale de lisinopril et d'amlodipine a été déterminée. (Voir rubrique 4.4).

#### **Mode d'administration :**

Voie orale.

Ce médicament peut être administré au cours ou en dehors des repas.

#### **4-3/Contre-indications**

##### *Liés au lisinopril*

- Hypersensibilité au lisinopril ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC),
- Antécédents d'angio-œdème associés à un traitement précédent par IEC,
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique,
- 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (voir rubrique 4.4 et 4.6).
- L'association de LISOR® à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1),
- L'utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le lisinopril ne doit pas être initié moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

##### *Liés à l'amlodipine*

- Hypersensibilité à l'amlodipine ou à tout autre dérivé de la dihydropyridine,
- Hypotension sévère,
- Choc (y compris choc cardiogénique)
- Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique de haut grade)
- Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus aigu du myocarde

##### *Liés à Lisor*

Toutes les contre-indications détaillées ci-dessus relatives aux composants individuels concernent également la combinaison fixe Lisor.

- Hypersensibilité à l'un des excipients,

#### **4-4/Mise en garde spéciale et précautions d'emploi :**

Toutes les mises en gardes relatives aux composants individuels concernent également la combinaison fixe Lisor.

##### *Liés au lisinopril*

##### **Hypotension symptomatique**

Une hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus recevant du lisinopril, une hypotension est plus susceptible de se produire si le patient a subi une déplétion volémique, par ex. par un traitement diurétique, une restriction alimentaire en sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou si vous avez une hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez les patients insuffisants

cardiaques avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension symptomatique a été observée. Ceci est plus susceptible de se produire chez les patients présentant des degrés d'insuffisance cardiaque plus sévères, comme en témoignent l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle. Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation de la dose doivent être étroitement surveillées. Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints d'une ischémie cardiaque ou d'une maladie cérébrovasculaire chez qui une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à d'autres doses, qui peuvent être administrées généralement sans difficulté une fois que la pression artérielle a augmenté après l'expansion volémique.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque qui ont une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut survenir avec le lisinopril. Cet effet est anticipé et n'est généralement pas une raison pour interrompre le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une réduction de la dose ou l'arrêt du lisinopril peut être nécessaire.

#### Hypotension dans l'infarctus aigu du myocarde

Le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients ayant subi un infarctus aigu du myocarde qui présentent un risque de détérioration hémodynamique grave après traitement par un vasodilatateur. Il s'agit de patients dont la tension artérielle systolique est inférieure ou égale à 100 mmHg ou de ceux qui sont en état de choc cardiogénique. Au cours des 3 premiers jours suivant l'infarctus, la dose doit être réduite si la pression artérielle systolique est inférieure ou égale à 120 mmHg. Les doses d'entretien doivent être réduites à 5 mg ou temporairement à 2,5 mg si la pression artérielle systolique est de 100 mmHg ou moins. Si l'hypotension persiste (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg pendant plus d'une heure), le lisinopril doit être arrêté.

#### Rétrécissement aortique et mitral, cardiomyopathie obstructive

Comme pour tous les vasodilatateurs, LISOR<sup>®</sup> doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche et une sténose de la valve mitrale.

#### Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 80 mL/min), la posologie initiale de lisinopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine du patient, puis en fonction de la réponse du patient au traitement. La surveillance de routine du potassium et de la créatinine fait partie de la pratique médicale normale pour ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'hypotension après l'instauration d'un traitement par les inhibiteurs de l'IEC peut entraîner une altération supplémentaire de la fonction rénale. Une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été rapportée dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère sur rein solitaire, qui ont été traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Ceci est particulièrement probable chez les patients insuffisants rénaux. Si une hypertension rénovasculaire est également présente, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale étroite avec de faibles doses et une titration prudente de la dose. Étant donné que le traitement par diurétiques peut être un facteur contributif à ce qui précède, ils doivent être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement par le lisinopril. Certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente ont développé des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement mineures et transitoires, en particulier lorsque le lisinopril a été administré en concomitance avec un diurétique. Ceci est plus

susceptible de se produire chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une réduction de la posologie et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du lisinopril peuvent être nécessaires.

Dans l'infarctus aigu du myocarde, le traitement par lisinopril ne doit pas être instauré chez les patients présentant des signes d'insuffisance rénale, définie par une concentration de créatinine sérique supérieure à 177 micromol/l et/ou une protéinurie supérieure à 500 mg/24 heures. Si un dysfonctionnement rénal se développe pendant le traitement par le lisinopril (concentration de créatinine sérique supérieure à 265 micromol/l ou un doublement de la valeur avant le traitement), le médecin doit envisager l'arrêt du lisinopril.

#### Hypersensibilité, Angio-œdème

Des rares cas d'angio-œdèmes du visage, des membres, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés chez les patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, lisinopril inclus. Cela peut survenir à tout moment pendant le traitement. Dans de tels cas, le traitement par lisinopril doit être immédiatement interrompu et le patient maintenu sous étroite surveillance médicale jusqu'à résolution complète et durable des symptômes. Même dans les cas où un gonflement de la seule langue est impliqué, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée car le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

Très rarement, des décès ont été rapportés dus à un angio-œdème associé à un œdème laryngé ou à un œdème de la langue. Les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier ceux ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans de tels cas, un traitement d'urgence doit être administré rapidement. Cela peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien d'une voie aérienne brevetée. Le patient doit être sous surveillance médicale étroite jusqu'à la résolution complète et durable des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients de race noire.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non lié au traitement par un inhibiteur de l'IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'IEC (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être instauré moins de 36 heures après la dernière dose de lisinopril. Le traitement par le lisinopril ne doit pas être instauré 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 (par exemple sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (par exemple gonflement des voies respiratoires ou de la langue, avec ou sans insuffisance respiratoire) (voir rubrique 4.5). La prudence s'impose lors de l'instauration du racécadotril, des inhibiteurs de mTOR et de la vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

#### Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Un choc anaphylactique a été rapporté chez les patients dialysés avec une membrane de polyacrylonitrile (ex. : AN 69) et traités concomitamment par un IEC. Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou un agent antihypertenseur de classe différente.

#### Réactions anaphylactoïdes pendant une apherèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)

Ont été rapportées, dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes menaçant la vie du patient chez ceux recevant des IEC pendant une apherèse des lipoprotéines de basse densité avec adsorption sur du sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement par l'IEC avant chaque apherèse.

#### Désensibilisation

Certains patients sous IEC pendant un traitement de désensibilisation (ex. : venin d'hyménoptère) ont parfois eu des réactions anaphylactoïdes. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lors de l'arrêt temporaire des IEC mais elles sont réapparues lors d'une ré-administration par inadvertance du médicament.

#### Hépatotoxicité

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome débutant par une hépatite ou un ictère cholestatique et évoluant vers une hépatite nécrosante fulminante et (parfois) la mort. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas élucidé. Les patients sous comprimés du lisinopril qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par lisinopril et bénéficier d'une surveillance médicale appropriée.

Neutropénie/agranulocytose Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients recevant des inhibiteurs de l'IEC. Chez les patients ayant une fonction rénale normale et sans autre facteur de risque, une neutropénie est rarement observée. Les neutropénies et agranulocytoses sont réversibles après interruption du traitement par l'IEC. Le lisinopril doit être utilisé avec une extrême précaution chez les patients atteints de maladies du collagène vasculaire, chez les patients sous immunosuppresseur, chez les patients traités par allopurinol ou procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, tout particulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sérieuses qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si le lisinopril est utilisé chez ces patients, un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé et les patients doivent être informés afin de signaler tout signe d'infection.

#### Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

Il a été prouvé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA par l'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si la thérapie par double blocage est considérée comme absolument nécessaire, elle ne doit avoir lieu que sous la surveillance d'un spécialiste et sous réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la pression artérielle.

Les inhibiteurs de l'IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne doivent pas être utilisés simultanément chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

#### Race

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'œdème de Quincke chez les patients noirs que chez les patients non noirs.

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

#### Toux

Une toux a été fréquemment rapportée avec l'utilisation des IEC. D'une façon caractéristique, la toux est non productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC devra faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

#### Intervention chirurgicale/Anesthésie générale

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient, probablement due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par remplissage vasculaire.

#### Personnes âgées

Quand l'âge avancé est associé à une détérioration de la fonction rénale, il convient de se conformer aux adaptations de la posologie de LISOR<sup>®</sup> prévues pour les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

### Hyperkaliémie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet est généralement non significative chez les patients ayant une fonction rénale normale. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale, le diabète sucré et/ou les patients prenant des suppléments de potassium (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), ou les patients prenant d'autres médicaments associés à une augmentation de la kaliémie. (par exemple l'héparine, le triméthoprime ou l'association co-trimoxazole également connu sous le nom de triméthoprime/sulfaméthoxazole et en particulier les antagonistes de l'aldostérone ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine) une hyperkaliémie peut survenir.

L'hyperkaliémie peut provoquer des arythmies graves, parfois mortelles. Si l'utilisation concomitante des agents mentionnés ci-dessus est jugée appropriée, une surveillance régulière de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.5).

### Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé pendant le premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

### Lithium

L'association de lithium et du lisinopril est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

### Grossesse et allaitement

Les inhibiteurs de l'IEC ne doivent pas être initiés pendant la grossesse. À moins que la poursuite du traitement par inhibiteur de l'IEC ne soit considérée comme essentielle, les patientes prévoyant une grossesse doivent être remplacées par d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour une utilisation pendant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée, le traitement par les inhibiteurs de l'IEC doit être arrêté immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

## **Liées à l'amlodipine**

### Insuffisance cardiaque

Les patients insuffisants cardiaques doivent être traités avec prudence. Dans une étude à long terme contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (classes NYHA III et IV), l'incidence rapportée d'œdème pulmonaire était plus élevée dans le groupe traité par l'amlodipine que dans le groupe placebo (voir rubrique 5.1).

Les inhibiteurs calciques, y compris l'amlodipine, doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, car ils peuvent augmenter le risque d'événements cardiovasculaires futurs et de mortalité.

### Insuffisance hépatique

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique. Aucune recommandation posologique n'ayant été établie, ce médicament doit donc être administré avec prudence, en soupesant individuellement les avantages attendus et les risques potentiels du traitement.

### Utilisation chez les patients âgés

Chez les personnes âgées, l'augmentation de la posologie doit être effectuée avec précaution (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Utilisation en cas d'insuffisance rénale

L'amlodipine peut être utilisée chez ces patients à des doses normales. Les modifications des concentrations plasmatiques d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. L'amlodipine n'est pas dialysable.

Liés aux comprimés Lisor

Excipient :

Ces médicaments contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

4-5/ Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

**Liées au lisinopril**

Agents antihypertenseurs

Lorsque LISOR® est associé avec d'autres agents antihypertenseurs (par exemple trinitrate de glycéryle 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 susceptibles d'augmenter le risque d'œdème de Quincke

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC et de sacubitril/valsartan est contre-indiquée car elle augmente le risque d'œdème de Quincke (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'IEC avec des inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) (par exemple, temsirolimus, sirolimus, évérolimus) ou des inhibiteurs neutres de l'endopeptidase (NEP) (par exemple, le racécadotril) ou l'activateur tissulaire du plasminogène ou la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'œdème de Quincke (voir rubrique 4.4).

Diurétiques

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

Suppléments de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux sériques de potassium

Bien que la kaliémie reste habituellement dans les limites normales, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par le lisinopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (par exemple, la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Des précautions doivent également être prises lorsque le lisinopril est co-administré avec d'autres agents qui augmentent la kaliémie. comme le triméthoprime et le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime est connu pour agir comme un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. Par conséquent, l'association de lisinopril avec les médicaments mentionnés ci-dessus n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, ils doivent être utilisés avec prudence et avec une surveillance fréquente de la kaliémie (voir rubrique 4.4).

Si le 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'inhibiteurs de l'ECA et de ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

#### Héparine :

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

#### Lithium

Une élévation de la lithémie et une toxicité réversible 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 LISOR<sup>®</sup> 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 $\geq 3\text{g/jour}$

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.

#### 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, hypoglycémiant oraux) peut provoquer une diminution plus importante de la glycémie avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble apparaître plus fréquemment au cours des premières semaines de traitement par l'association et en cas d'insuffisance rénale.

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

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

### **Interactions liées à l'amlopipine**

#### **Effets des autres médicaments sur l'amlopipine**

##### Inhibiteurs du CYP3A4



L'utilisation concomitante d'amlodipine avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A4 (inhibiteurs de la protéase, antifongiques azolés, macrolides tels que l'érythromycine ou la clarithromycine, le vérapamil ou le diltiazem) peut donner lieu à une augmentation significative de la concentration plasmatique d'amlodipine entraînant un risque accru d'hypotension.

La traduction clinique de ces variations pharmacocinétiques peut être plus prononcée chez le sujet âgé. Par conséquent, une surveillance clinique et un ajustement de la dose pourront être nécessaires.

#### Inducteurs du CYP3A4

Aucune donnée n'est disponible sur l'effet des inducteurs du CYP3A4 sur l'amlodipine. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (par exemple, la rifampicine, le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'amlodipine. L'amlodipine doit être utilisée avec précaution avec les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4.

L'administration d'amlodipine avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse n'est pas recommandée, car la biodisponibilité peut être augmentée chez certains patients, ce qui peut entraîner une augmentation des effets hypotenseurs.

#### Dantrolène (perfusion)

Chez l'animal, une fibrillation ventriculaire et un collapsus cardio-vasculaire létaux ont été observés en association avec une hyperkaliémie après l'administration de vérapamil et de dantrolène IV. Compte tenu du risque d'hyperkaliémie, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs calciques comme l'amlodipine chez les patients susceptibles de présenter une hyperthermie maligne et dans la prise en charge de l'hyperthermie maligne.

#### Effets de l'amlodipine sur d'autres médicaments

Les effets hypotenseurs de l'amlodipine s'ajoutent à ceux d'autres médicaments présentant des propriétés antihypertensives.

#### Tacrolimus

Il existe un risque d'augmentation des taux sanguins de tacrolimus lorsqu'il est co-administré avec l'amlodipine, mais le mécanisme pharmacocinétique de cette interaction n'est pas entièrement compris. Afin d'éviter la toxicité du tacrolimus, l'administration d'amlodipine chez un patient traité par tacrolimus nécessite une surveillance des taux sanguins de tacrolimus et un ajustement de la dose de tacrolimus le cas échéant.

#### Inhibiteurs de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR)

Les inhibiteurs de mTOR tels que le sirolimus, le temsirolimus et l'évérolimus sont des substrats du CYP3A. L'amlodipine est un faible inhibiteur du CYP3A. Avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, l'amlodipine peut augmenter l'exposition aux inhibiteurs de mTOR.

#### Ciclosporine

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec la ciclosporine et l'amlodipine chez des volontaires sains ou d'autres populations, à l'exception des patients transplantés rénaux, où des augmentations variables de la concentration minimale (moyenne de 0 % à 40 %) de la ciclosporine ont été observées. Il faut envisager de surveiller les taux de ciclosporine chez les patients transplantés rénaux sous amlodipine, et des réductions de dose de ciclosporine doivent être effectuées si nécessaire.

#### Simvastatine

L'administration concomitante de doses répétées de 10 mg d'amlodipine avec 80 mg de simvastatine entraîne une augmentation de 77% de l'exposition à la simvastatine par rapport à la simvastatine seule. La dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg chez les patients traités par amlodipine.

Dans les études d'interactions cliniques, l'amlodipine n'a pas affecté les propriétés pharmacocinétiques de l'atorvastatine, la digoxine ou la warfarine.

#### 4-6/ Utilisation en cas de grossesse, d'allaitement et de fertilité

##### ➤ Grossesse

L'utilisation de Lisor n'est pas recommandée durant le premier trimestre de la grossesse et elle est contre-indiquée pendant le second et le troisième trimestre.

➤ Les études épidémiologiques concernant le risque tératogène après exposition aux IEC durant le premier trimestre de la grossesse n'ont pas été concluantes ; toutefois, une faible augmentation du risque ne peut être exclue. Il est avéré que l'exposition aux IEC pendant le second et le troisième trimestre induit une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligoamnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie). Bien que certains composés de dihydropyridine se soient avérés tératogènes chez l'animal, les données obtenues chez le rat et le lapin pour l'amlodipine ne mettent en évidence aucun effet tératogène (voir rubrique 5.3).

➤ Toutefois, il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation d'amlodipine durant la grossesse. Par conséquent, l'amlodipine est contre-indiquée en cas de grossesse. Il n'existe aucune expérience de l'utilisation de LISOR® chez la femme enceinte provenant d'études cliniques contrôlées de manière adéquate. Par conséquent, LISOR® est contre-indiqué durant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'une grossesse est détectée, le traitement par LISOR® doit être interrompu immédiatement. Les patientes envisageant une grossesse devront adopter des traitements antihypertenseurs alternatifs présentant un profil de tolérance établi pour une utilisation durant la grossesse.

##### ➤ Allaitement

Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation du lisinopril pendant l'allaitement.

L'amlodipine est excrétée dans le lait maternel. La proportion de la dose maternelle reçue par le nourrisson a été estimée avec un intervalle interquartile de 3 à 7 %, avec un maximum de 15 %.

L'effet de l'amlodipine sur les nourrissons n'est pas connu.

Lisor n'est pas recommandé et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement sont préférables, en particulier lors de l'allaitement d'un nouveau-né ou d'un prématuré.

#### La fertilité

Aucune expérience n'est disponible concernant l'effet du lisinopril et de l'amlodipine sur la fertilité à partir d'études cliniques suffisamment contrôlées.

#### *Lié à l'amlodipine*

Des modifications biochimiques réversibles de la tête des spermatozoïdes ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. Les données cliniques sont insuffisantes concernant l'effet potentiel de l'amlodipine sur la fertilité. Dans une étude chez le rat, des effets indésirables ont été trouvés sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

#### 4-7/ Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

LISOR® est susceptible d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (notamment durant la période initiale de traitement).

#### 4-8/ Effets indésirables

Durant une étude clinique contrôlée (n=195), l'incidence des réactions indésirables n'a pas été plus élevée chez les sujets recevant les deux substances actives de manière concomitante que chez les patients sous monothérapie. Les réactions indésirables ont été conformes à celles précédemment rapportées avec l'amlodipine et/ou le lisinopril. Elles ont généralement été légères, transitoires et ont rarement nécessité l'interruption du traitement par LISOR®. Les réactions indésirables les plus

fréquentes avec l'association ont été les céphalées (8 %), toux (5 %) et étourdissements (3 %). Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées chez  $\geq 1\%$  des patients avec l'administration concomitante d'amlodipine plus lisinopril ou avec l'amlodipine et le lisinopril en monothérapies (voir Tableau ci-dessous) :

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	EIM avec lisinopril	EIM avec amlodipine
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Rare	<b>Diminution de l'hémoglobine</b> <b>Diminution de l'hématocrite</b>	
	Très rare	Myélosuppression, agranulocytose, leucopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie hémolytique, anémie, adénopathies, Lymphadénopathie	Leucopénie, Thrombopénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	Très rare	Affections auto-immunes	Hypersensibilité
	Inconnu	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Très rare	Hypoglycémie	Hyperglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	Peu fréquent	Troubles de l'humeur et du sommeil Hallucination	Dépression, Insomnie, troubles de l'humeur
	Rare	Troubles mentaux	Etat de confusion
	Inconnu	Symptômes dépressifs	
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Etourdissement, céphalée	Somnolence, étourdissement, céphalée
	Peu fréquent	Vertige, paresthésie, trouble de la sensibilité gustative	Syncope, tremblement, perversion du goût, hypoesthésie, paresthésie
	Rare	Perturbation olfactive	
	Très rare		Hypertonie, Neuropathie périphérique
	Inconnu	Syncope	Trouble extrapyramidal
<b>Affections oculaires</b>	Fréquent		Troubles visuels (dont diplopie)
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	Peu fréquent		Acouphène
<b>Affections cardiaques</b>	Fréquent		Palpitations
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde (voir rubrique 4.4), tachycardie, palpitations	Arythmies (y compris bradycardie, tachycardie ventriculaire, fibrillation auriculaire)
	Très rare		Infarctus du myocarde,
<b>Affections vasculaires</b>	Fréquent	Hypotension orthostatique	Bouffées vasomotrices
	Peu fréquent	Accident vasculaire cérébral (voir rubrique 4.4), phénomène de Raynaud	Hypotension
	Très rare		Vascularite
<b>Affections respiratoires,</b>	Fréquent	Toux	Dyspnée
	Peu	Rhinite	Rhinite

<b>thoraciques et médiastinales</b>	fréquent		
	Très rare	Bronchospasme, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile, sinusite	Toux
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Fréquent	Diarrhée, vomissement	Douleur abdominale, nausée, dyspepsie, altération des habitudes intestinales
	Peu fréquent	Douleur abdominale, nausée, indigestion	Vomissement, xérostomie
	Rare	Xérostomie	
	Très rare	Pancréatite, angio-œdème intestinal	Pancréatite, gastrite, hyperplasie gingivale
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Très rare	Hépatite – hépatocellulaire ou cholestatique, ou, ictère insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)	Hépatite, ictère, Enzymes hépatiques augmentées**
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Peu fréquent	Hypersensibilité/angio-œdème du visage, des membres, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4), rash, prurit	Alopécie, rash, purpura, décoloration de la peau, diaphorèse, prurit
	Rare	Psoriasis, urticaire, alopécie	
	Très rare	Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe. Pemphigus, diaphorèse. Pseudolymphome cutané*	Erythème polymorphe, angio-œdème, urticaire
	Inconnu		Nécrolyse épidermique toxique
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Fréquent		Œdème de la cheville, Crampes musculaires
	Peu fréquent		Arthralgie, myalgie, douleur dorsale
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	Fréquent	Dysfonctionnement rénal	
	Peu fréquent		Trouble de la miction, nycturie, fréquence urinaire accrue
	Rare	Insuffisance rénale aiguë, urémie	
	Très rare	Oligurie/Anurie	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Peu fréquent	Impuissance	Impuissance, gynécomastie
	Rare	Gynécomastie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Très fréquent		Œdème
	Fréquent		fatigue, asthénie
	Peu fréquent	Fatigue, asthénie	Douleur thoracique, douleur, malaise,

<b>Investigations</b>	Peu fréquent	Elévation du taux d'urée sanguine, élévation de la créatinine sérique, hyperkaliémie, élévation des enzymes hépatiques	Prise de poids, perte de poids
	Rare	Baisse du taux d'hémoglobine, baisse du taux d'hématocrite, élévation de la bilirubine sérique, hyponatrémie	Elévation des enzymes hépatiques

\* Un complexe de symptômes a été signalé, pouvant inclure un ou plusieurs des éléments suivants : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, vitesse de sédimentation des globules rouges (VS) élevée, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, une photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir.

\*\* Généralement compatible avec une cholestase.

Les données d'innocuité des études cliniques suggèrent que le lisinopril est généralement bien toléré chez les patients pédiatriques hypertendus et que le profil d'innocuité 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. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

#### 4-9/ Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes)

Le surdosage peut aboutir à une vasodilatation périphérique excessive avec hypotension marquée, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux. Le traitement symptomatique [positionnement du patient en décubitus dorsal, surveillance (et, si nécessaire, assistance) de la fonction cardiaque, de la pression sanguine et de l'équilibre hydro-électrolytique] est recommandé. En cas d'hypotension grave, les membres inférieurs doivent être surélevés et, quand l'administration intraveineuse de liquide n'entraîne pas une réponse suffisante, un traitement d'appoint avec administration de vasoconstricteurs périphériques peut être nécessaire, sauf contre-indication. S'il est disponible, le traitement par perfusion d'angiotensine II peut également être envisagé. L'administration intraveineuse de gluconate de calcium peut s'avérer bénéfique pour inverser les effets du blocage des canaux calciques.

L'amlodipine étant absorbée lentement, un lavage gastrique peut être utile dans certains cas. Le lisinopril peut être retiré de la circulation générale par hémodialyse. En revanche, l'amlodipine est fortement liée aux protéines et, par conséquent, il est peu probable qu'une dialyse s'avère bénéfique (voir rubrique 4.4.).

## **5) Propriétés pharmacologiques**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : IEC et inhibiteurs calciques, code ATC : C09BB03

LISOR<sup>®</sup> est une association à doses fixes contenant les substances actives lisinopril et amlodipine.

#### Lisinopril

Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) qui entraîne une réduction du taux d'angiotensine II plasmatique et par conséquent d'aldostérone, ainsi qu'une élévation du taux de bradykinine vasodilatatrice. Il réduit la résistance vasculaire périphérique et la pression sanguine systémique. Ces changements peuvent s'accompagner d'une augmentation du débit cardiaque à fréquence cardiaque inchangée, ainsi que d'une augmentation du débit sanguin rénal.

Chez les patients hyperglycémiques, le lisinopril contribue au rétablissement de la fonction endothéliale altérée.

L'effet antihypertenseur du lisinopril apparaît généralement 1 heure après l'administration et atteint son maximum après 6 heures. Sa durée d'action est de 24 heures (en fonction également de la dose). L'efficacité antihypertensive du lisinopril est également maintenue à long terme. L'interruption soudaine du traitement par lisinopril n'est associée à aucun effet rebond substantiel (élévation de la pression sanguine).

Bien que son effet primaire soit médié par le système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril est également efficace chez les patients hypertendus présentant une faible activité de la rénine plasmatique. Au-delà de son effet direct hypotenseur, le lisinopril mitige l'albuminurie en modifiant les conditions hémodynamiques et la structure tissulaire dans les glomérules rénaux. Dans des études cliniques contrôlées réalisées chez des patients diabétiques, aucune modification de la glycémie et aucune augmentation de l'incidence d'hypoglycémie n'ont été vérifiées.

### Population pédiatrique

Dans une étude clinique portant sur 115 patients pédiatriques hypertendus âgés de 6 à 16 ans, les patients pesant moins de 50 kg ont reçu 0,625 mg, 2,5 mg ou 20 mg de lisinopril une fois par jour, et les patients pesant 50 kg ou plus ont reçu soit 1,25 mg, 5 mg ou 40 mg de lisinopril une fois par jour. Au bout de 2 semaines, le lisinopril administré une fois par jour a abaissé la tension artérielle minimale de manière dose-dépendante avec une efficacité antihypertensive constante démontrée à des doses supérieures à 1,25 mg.

Cet effet a été confirmé dans une phase de sevrage, où la pression diastolique a augmenté d'environ 9 mmHg de plus chez les patients randomisés au placebo que chez les patients randomisés pour rester sur les doses moyennes et élevées de lisinopril. L'effet antihypertenseur dose-dépendant du lisinopril était constant dans plusieurs sous-groupes démographiques : âge, stade de Tanner, sexe et race.

### Liés à l'amlodipine

L'amlodipine est un inhibiteur calcique de type dihydropyridine. Elle bloque le flux calcique entrant dans les cellules musculaires lisses vasculaires et myocardiques par l'inhibition des canaux calciques lents des membranes cellulaires. L'amlodipine réduit la tonicité du muscle lisse dans les artéioles et, par conséquent, la résistance vasculaire périphérique, ce qui abaisse la pression sanguine systémique. L'amlodipine exerce un effet antiangineux grâce à la dilatation des artéioles périphériques, ainsi que la réduction de la post-charge cardiaque, sans entraîner de tachycardie réflexe et, par conséquent, la consommation énergétique et la demande en oxygène du muscle cardiaque diminuent. L'amlodipine est susceptible de diluer les vaisseaux coronaires (artères et artéioles) ; elle améliore l'apport en oxygène à destination du myocarde, à la fois dans les régions intactes et ischémiques. L'amlodipine prise une fois par jour réduit la pression sanguine des patients hypertendus, à la fois en décubitus dorsal et en station debout, tout au long de l'intervalle de 24 heures. En raison du lent déclenchement de son action, aucune hypotension aiguë n'apparaît. L'activité d'inhibition des canaux calciques produit par exemple une dilatation artérielle directe accompagnée d'une rétention hydrosodée. L'activation compensatrice du système rénine-angiotensinealdostérone (SRAA) doit être attendue et, par conséquent, les mécanismes de contre-régulation activés par les IEC sont susceptibles de contribuer au rétablissement des réponses physiologiques à un apport accru en sel.

### Utilisation chez les patients atteints de maladie coronarienne (CAD)

L'efficacité de l'amlodipine dans la prévention des événements cliniques chez les patients atteints de maladie coronarienne (CAD) a été évaluée dans une étude indépendante, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo portant sur 1997 patients ; Comparaison de l'amlodipine par rapport à l'énalapril pour limiter les occurrences de thrombose (CAMELOT). Parmi ces patients, 663 ont été traités par amlodipine 5-10 mg, 673 patients ont été traités par énalapril 10-20 mg et 655 patients ont été traités par placebo, en plus des soins standards de statines, bêta-bloquants, diurétiques et aspirine, pendant 2 années. Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 1. Les résultats indiquent que le traitement par l'amlodipine était associé à moins d'hospitalisations pour angine de poitrine et de procédures de revascularisation chez les patients atteints de coronaropathie.

Tableau 1. Incidence des résultats cliniques significatifs pour CAMELOT

<b>Tableau 1. Incidence des résultats cliniques significatifs pour CAMELOT</b>					
Résultats	Taux d'événements cardiovasculaires, No. (%)			Amlodipine vs. Placebo	
	Amlodipine	Placebo	Enalapril	Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur <i>P</i>
<u>Critère principal</u>					
Événements cardiovasculaires indésirables	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54-0.88)	0.003
Composants individuels					
Revascularisation coronaire	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54-0.98)	0.03
Hospitalisation pour angine	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41-0.82)	0.002
IM non mortel	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37-1.46)	0.37
AVC ou AIT	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19-1.32)	0.15
Décès cardiovasculaire	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48-12.7)	0.27
Hospitalisation pour CHF	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14-2.47)	0.46
Arrêt cardiaque réanimé	0	4 (0.6)	1 (0.1)	NA	0.04
Maladie vasculaire périphérique d'apparition récente	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50-13.4)	0.24

Abréviations : ICC, insuffisance cardiaque congestive ; IC, intervalle de confiance ; IM, infarctus du myocarde ; AIT, accident ischémique transitoire.

### Insuffisance cardiaque

Des études hémodynamiques et des essais cliniques contrôlés basés sur l'effort chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA II-IV ont montré que l'amlodipine n'entraînait pas de détérioration clinique telle que mesurée par la tolérance à l'effort, la fraction d'éjection ventriculaire gauche et la symptomatologie clinique.

Une étude contrôlée par placebo (PRAISE) conçue pour évaluer des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III-IV recevant de la digoxine, des diurétiques et des inhibiteurs de l'IEC a montré que l'amlodipine n'entraînait pas d'augmentation du risque de mortalité ou de mortalité et de morbidité combinées avec l'insuffisance cardiaque.

Dans une étude de suivi à long terme contrôlée par placebo (PRAISE-2) portant sur l'amlodipine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque NYHA III et IV sans symptômes cliniques ni résultats objectifs évocateurs ou sous-jacents d'une maladie ischémique, recevant des doses stables d'inhibiteurs de l'IEC, de digitaliques et de diurétiques, l'amlodipine n'a eu aucun effet sur la mortalité cardiovasculaire totale. Dans cette même population, l'amlodipine a été associée à une augmentation des cas d'œdème pulmonaire signalés.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Lisinopril**

Après administration par voie orale, les pics de concentration plasmatique du lisinopril interviennent après environ 6 heures ; sa biodisponibilité est de 29 %. Le lisinopril ne se lie à aucune protéine plasmatique autre que l'EC ; il n'est pas métabolisé dans l'organisme et est excrété inchangé dans les urines. La demi-vie effective du lisinopril est de 12,6 heures. L'élimination importante de la fraction non liée aux protéines est accompagnée de celle du lisinopril lié à l'EC à une vitesse moindre, ceci pouvant entraîner une action antihypertensive prolongée.

L'élimination du lisinopril est prolongée en cas d'insuffisance rénale et, par conséquent, une réduction de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). Le lisinopril peut être extrait du plasma par dialyse.

### **Amlodipine**

L'amlodipine est lentement et presque entièrement absorbée dans le tractus gastro-intestinal après administration par voie orale. Son absorption n'est pas affectée par la consommation d'aliments. Le pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) intervient 6 à 10 heures après l'administration. La biodisponibilité de l'amlodipine est de 64 à 80 % ; son volume de distribution est d'environ 20 l/kg. Dans la circulation générale, 95 à 98 % de l'amlodipine est liée aux protéines plasmatiques. L'amlodipine est largement métabolisée par le foie en métabolites inactifs, 10 % de la molécule mère inchangée et 60 % des métabolites étant excrétés dans les urines. L'élimination du plasma est biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 30-50 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 à 8 jours consécutifs de prise quotidienne. L'amlodipine est transformée en métabolites inactifs principalement dans le foie, 10 % de la molécule mère inchangée étant excrétée dans les urines. L'amlodipine ne peut être extraite du plasma par dialyse.

Le temps nécessaire pour atteindre les pics de concentration plasmatique ( $t_{max}$ ) d'amlodipine est similaire chez les personnes âgées et chez les sujets plus jeunes. La clairance de l'amlodipine tend à être plus faible chez les personnes âgées, avec pour conséquence une augmentation de l'AUC et de la demi-vie d'élimination.

L'amlodipine, utilisée à des doses similaires chez les personnes âgées ou les patients plus jeunes, est tout aussi bien tolérée et, par conséquent, une dose normale est recommandée chez les personnes âgées.

La demi-vie de l'amlodipine est prolongée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez les patients insuffisants rénaux, les variations de la concentration plasmatique d'amlodipine ne sont pas corrélées au degré d'insuffisance rénale. Association à doses fixes Aucune interaction pharmacocinétique n'a été décrite entre les substances actives de LISOR®. Les paramètres pharmacocinétiques (AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , demi-vie) n'ont pas été différents de ceux observés après administration des composants individuels séparément. L'absorption gastro-intestinale de LISOR® n'est pas influencée par la nourriture.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### **Liés au lisinopril**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La fécondité n'a pas été affectée chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (33 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, en proportion de la surface corporelle). Aucun effet tératogène du lisinopril n'a été observé chez la souris, le rat et le lapin à des doses représentant respectivement 55 fois, 33 fois et 0,15 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme.

### **Liés à l'amlodipine**

#### **Toxicologie de la reproduction**

Des études de reproduction chez des rats et des souris ont montré une date d'accouchement retardée, une durée prolongée du travail et une diminution de la survie des petits à des doses environ 50 fois supérieures à la dose maximale recommandée pour l'homme en mg/kg.

#### **Altération de la fertilité**

Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des rats traités par l'amlodipine (mâles pendant 64 jours et femelles 14 jours avant l'accouplement) à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (8 fois\* la dose humaine maximale recommandée de 10 mg/jour sur une base mg/m<sup>2</sup>). Dans une autre étude chez le rat dans laquelle des rats mâles ont été traités avec du bésylate d'amlodipine pendant 30 jours à une dose comparable à la dose humaine basée sur mg/kg, une diminution de l'hormone folliculostimulante



plasmatique et de la testostérone a été observée ainsi qu'une diminution de la densité des spermatozoïdes et du nombre de spermatides matures et de cellules de Sertoli.

#### Carcinogénèse, mutagenèse

Les rats et les souris traités avec l'amlodipine dans l'alimentation pendant deux ans, à des concentrations calculées pour fournir des doses quotidiennes de 0,5, 1,25 et 2,5 mg/kg/jour, n'ont montré aucun signe de cancérogénicité. La dose la plus élevée (pour les souris similaires à, et pour les rats deux fois\* la dose clinique maximale recommandée de 10 mg/jour sur une base en mg/m<sup>2</sup>) était proche de la dose maximale tolérée pour les souris mais pas pour les rats.

Les études de mutagénicité n'ont révélé aucun effet lié à la substance active au niveau des gènes ou des chromosomes.

\* Basé sur un poids de patient de 50 kg.

### **6) Données pharmaceutiques**

#### 6-1/ Incompatibilités

Sans objet.

#### 6-2/Durée de conservation

3 ans

#### 6-3/Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

#### 6-4/Nature et contenu du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous blisters blancs opaques en PVC/PE/PVDC/Aluminium.

#### 6-5/Précautions particulières d'élimination des médicaments utilisés ou des déchets dérivés de ces médicaments

Pas d'exigences particulières.

### **7) Conditions de prescription et de délivrance**

**Tableau A (liste I).**