

# PRINZIDE®

(comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés à 10 mg/12,5 mg, 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg

## CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/diurétique

MERCK FROSST CANADA LTÉE  
16711, autoroute Transcanadienne  
Kirkland QC H9H 3L1  
Canada  
[www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com)

Date de révision :  
Le 18 octobre 2007

N° de la demande : 110827

1108-a,10,07

## PRINZIDE®

(comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

Comprimés à 10 mg/12,5 mg,  
20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg

### CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/diurétique

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) réunit l'activité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le lisinopril, et celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

#### Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétro-contrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités avec le lisinopril et un diurétique thiazidique, les modifications des taux de potassium sérique sont minimales (voir PRÉCAUTIONS).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Toutefois, on ignore encore l'importance de cette action sur les effets du traitement avec le lisinopril.

Quoique le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril réduit également la tension artérielle chez les patients atteints d'une hypertension à rénine basse.

#### Pharmacodynamie

##### Lisinopril

L'administration du lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement avec le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration d'une dose orale de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en une heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a observé un effet antihypertensif 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution des résistances vasculaires périphériques avec peu ou pas de modification du débit et de la fréquence cardiaques. Dans une étude portant sur neuf patients hypertendus, l'administration de lisinopril a fait augmenter très légèrement le flux sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne concordent pas quant à l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais elles laissent supposer que si des modifications se produisent, celles-ci ne sont pas importantes.

Lorsque le lisinopril est administré avec des diurétiques de type thiazidique, l'effet antihypertensif qui en résulte équivaut plus ou moins à la somme des effets de chaque médicament.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

## **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui modifie les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux. Il augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales. La natriurèse peut s'accompagner d'une déplétion en potassium et en bicarbonate. Bien que ce composé soit essentiellement un salurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, et cet effet pourrait être spécifique aux tubules rénaux. Il ne semble pas que sa concentration dans les érythrocytes et dans le cerveau soit suffisante pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être utilisé seul ou associé à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'affecte pas la tension artérielle normale. Le mécanisme de son action antihypertensive n'est pas connu. On a cependant soulevé l'hypothèse selon laquelle une diminution du contenu sodique des cellules musculaires lisses des artérioles et une diminution de la réponse à la norépinéphrine en seraient responsables.

L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste dans les 2 heures qui suivent son administration par voie orale et atteint son maximum en 4 heures environ. L'activité diurétique se maintient durant 6 à 12 heures.

## **Pharmacocinétique**

### **Lisinopril**

Le pic de concentration sérique du lisinopril est atteint environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine a atteint son degré maximal; elle n'est pas proportionnelle à la dose administrée. Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques autres que l'ECA.

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est excrété dans l'urine totalement inchangé. L'élimination urinaire du lisinopril a montré que son taux d'absorption est d'environ 25 %, avec de grandes variations entre les sujets (6 %-60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

L'absorption du lisinopril n'est pas modifiée par la présence d'aliments dans le tube digestif.

Après l'administration de doses multiples, la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.

Dans une étude menée chez des volontaires âgés en bonne santé (65 ans et plus), une dose unique de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées que celles observées chez des jeunes adultes en bonne santé qui avaient reçu une dose similaire. Au cours d'une autre étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs à des volontaires en bonne santé, jeunes et âgés. Au 7<sup>e</sup> jour de traitement, les concentrations maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes.

L'élimination du lisinopril chez les patients atteints d'insuffisance rénale est semblable à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le taux de filtration glomérulaire se situe au-dessus de 30 mL/min. Lorsque la fonction rénale correspond à des valeurs inférieures ou égales à 30 mL/min, les concentrations maximale et minimale de lisinopril augmentent, le temps nécessaire pour atteindre le pic sérique est plus long et l'état d'équilibre est retardé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des études effectuées chez des rats indiquent que le lisinopril franchit difficilement la barrière hémato-encéphalique.

## **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé mais il est rapidement éliminé par le rein. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures tandis que les concentrations plasmatiques peuvent être décelées pendant un minimum de 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée en moins de 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire mais ne passe pas la barrière hémato-encéphalique; il est excrété dans le lait maternel.

### **Lisinopril - hydrochlorothiazide**

L'administration simultanée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide n'a que peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de l'un et de l'autre médicament. Le comprimé PRINZIDE® a la même biodisponibilité que les deux principes actifs administrés simultanément.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est jugée appropriée.

En administrant PRINZIDE®, il faut tenir compte des risques d'œdème angioneurotique (voir MISES EN GARDE).

PRINZIDE® n'est pas indiqué pour amorcer un traitement. Les patients qui reçoivent simultanément des doses initiales de lisinopril et de diurétique risquent de présenter une hypotension symptomatique (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

La posologie de chaque médicament pris séparément devrait être réglée selon les besoins du patient. Si la teneur des principes actifs de l'association médicamenteuse correspond à la dose optimale déterminée par réglage individuel, l'administration de PRINZIDE® pourra se révéler plus commode pour la conduite du traitement. Si un réglage posologique s'avère nécessaire au cours du traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer les deux médicaments séparément.

## CONTRE-INDICATIONS

PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) est contre-indiqué :

- chez les personnes qui sont allergiques à l'un ou l'autre des composants du produit;
- chez les patients qui ont déjà présenté un œdème angioneurotique avec un traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et
- chez les sujets qui présentent un œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.

En raison du composant hydrochlorothiazide, ce médicament est contre-indiqué chez les patients qui font de l'anurie ou qui présentent une hypersensibilité à d'autres dérivés des sulfamides.

## MISES EN GARDE

### Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

- Administrés au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement avec PRINZIDE® devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

### Œdème angioneurotique

On a rapporté des cas d'œdème angioneurotique chez les patients traités au moyen de PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide). L'œdème angioneurotique, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un état de choc. Dès qu'un œdème angioneurotique apparaît, on doit interrompre l'administration de PRINZIDE® et surveiller le patient de façon à s'assurer que les symptômes ont complètement disparu avant son départ. Lorsque l'œdème se limite à la langue sans entraîner de détresse respiratoire, il peut être nécessaire de prolonger la période d'observation, car les traitements au moyen d'antihistaminiques et de corticostéroïdes pourraient s'avérer insuffisants. Dans de très rares cas, on a signalé des décès causés par un œdème angioneurotique associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez qui l'œdème a atteint la langue, la glotte ou le larynx, et plus particulièrement ceux ayant des antécédents d'intervention chirurgicale des voies respiratoires, sont susceptibles de présenter une obstruction des voies respiratoires. En cas d'obstruction des voies respiratoires, on doit instaurer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'adrénaline par voie sous-cutanée (0,5 mL en solution de 1:1 000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète des symptômes.

La fréquence de l'œdème angioneurotique au cours d'un traitement avec un inhibiteur de l'ECA semble être plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique sans relation avec un traitement aux inhibiteurs de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème angioneurotique lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

### Hypotension

On a rapporté des cas d'hypotension symptomatique après l'administration de lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Par conséquent, PRINZIDE® ne devrait pas être utilisé pour amorcer un traitement ni dans les cas où l'on doit modifier la posologie. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant entraîner une oligurie ou une urémie évolutive, ou les deux à la fois, et rarement une insuffisance rénale aiguë ou la mort. À cause d'un

risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril ou d'hydrochlorothiazide, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également chez les patients atteints de cardiopathie ischémique ou de troubles vasculaires cérébraux de nature ischémique, chez qui une baisse excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES).

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, une solution physiologique salée en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire ne représente pas nécessairement une contre-indication à la prise de nouvelles doses de médicament; le traitement peut généralement être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par une augmentation de la volémie. Cependant, on doit prendre en considération une réduction de la dose de lisinopril ou de la posologie des diurétiques administrés de façon concomitante.

### **Neutropénie/agranulocytose**

Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées après la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril. L'expérience accumulée à l'heure actuelle avec le médicament montre cependant que de tels cas sont rares. Il faut envisager de procéder périodiquement à une numération des leucocytes, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie du collagène avec atteinte vasculaire ou d'insuffisance rénale.

### **Azotémie**

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si de l'hyperazotémie ou de l'oligurie surviennent au cours du traitement d'une néphropathie évolutive grave, il faut interrompre l'administration de ce diurétique.

### **Insuffisance hépatique**

Une hépatite, un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces deux constantes simultanément, se sont produits durant un traitement avec le lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants (voir RÉACTIONS DÉFAVORABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

Si, au cours d'un traitement avec PRINZIDE<sup>®</sup>, le patient éprouve un symptôme inexplicé (voir RENSEIGNEMENTS AU PATIENT), notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire. Au besoin, on doit interrompre l'administration de PRINZIDE<sup>®</sup>.

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. PRINZIDE<sup>®</sup> devrait donc être administré avec une grande prudence aux patients atteints de troubles hépatiques préexistants. Dans de tels cas, on devrait procéder à une évaluation complète de la fonction hépatique avant d'entreprendre l'administration du médicament et observer attentivement la réponse au traitement et les effets métaboliques.

Les diurétiques thiazidiques devraient être administrés avec précaution aux patients dont la fonction hépatique est altérée ou à ceux qui souffrent d'affection hépatique évolutive, car les moindres perturbations de l'équilibre des liquides et des électrolytes peuvent entraîner un coma hépatique.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent se manifester chez certains patients, qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a également signalé des risques d'exacerbation ou de déclenchement de lupus érythémateux disséminé chez des patients traités à l'hydrochlorothiazide.

### **Grossesse**

Les inhibiteurs de l'ECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Plusieurs dizaines de cas ont été rapportés dans le monde entier. Le traitement avec PRINZIDE<sup>®</sup> devrait être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des effets défavorables chez le fœtus et le nouveau-né comprenant une hypotension, une hypoplasie crânienne, une anurie, une insuffisance rénale réversible ou permanente et même la mort. Des cas d'oligohydramnios ont aussi été rapportés; ces cas, probablement secondaires à une diminution de la fonction rénale chez le fœtus, ont été associés à des contractures des membres, à des déformations cranio-faciales et à une hypoplasie pulmonaire.

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurelles, de même que des malformations neurologiques, ont été aussi signalés après une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse.

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau nés qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une perfusion rénale adéquates. On peut avoir recours à l'exanguinotransfusion ou à la dialyse pour remédier à l'hypotension ou à l'insuffisance rénale, ou aux deux à la fois; cependant, l'expérience limitée de ces procédés n'a pas été associée à des bienfaits cliniques significatifs.

Chez le nouveau-né, le lisinopril a été éliminé de la circulation au moyen d'une dialyse péritonéale, ce qui a donné certains résultats sur le plan clinique; le lisinopril pourrait être, en principe, également éliminé par une transfusion d'échange, bien que ce procédé n'ait pas encore été expérimenté.

Des cas de prématurité et de persistance du canal artériel ont été aussi signalés bien qu'il ne soit pas clair qu'ils aient été causés par l'exposition aux inhibiteurs de l'ECA.

**Résultats chez l'animal :** On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril atteignant 1 000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. On a constaté une augmentation des résorptions fœtales jusqu'à des doses de 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1 000 mg/kg avec l'addition d'une solution salée. On n'a pas noté de toxicité embryonnaire ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré jusqu'à 300 mg/kg/jour de lisinopril (188 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21<sup>e</sup> jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution salée complémentaire.

Chez le lapin, le lisinopril n'a pas entraîné d'effet tératogène à des doses inférieures à 1 mg/kg/jour lorsqu'il était administré durant la phase d'organogenèse avec une solution salée complémentaire. L'administration d'une solution salée complémentaire (une solution physiologique plutôt que l'eau du robinet) visait à éliminer les effets toxiques du produit chez la mère afin de faciliter l'évaluation des effets tératogènes susceptibles de se produire aux doses les plus élevées. Le lapin s'est révélé extrêmement sensible aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril et énalapril); l'effet toxique de ces médicaments sur le fœtus et sur la mère était manifeste à des doses égales ou inférieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'humain.

La toxicité du lisinopril sur le fœtus s'est manifestée chez le lapin par une augmentation des résorptions fœtales à des doses orales de 1 mg/kg/jour et par une augmentation des cas d'ossification incomplète à la plus faible dose évaluée (0,1 mg/kg/jour). Une dose intraveineuse unique de 15 mg/kg de lisinopril administrée à des lapines gravides aux jours 16, 21 et 26 de la gestation a entraîné la mort du fœtus dans 88 % à 100 % des cas.

Une autoradiographie de l'organisme entier a révélé des traces de radioactivité dans le placenta à la suite de l'administration de lisinopril marqué à des rates gravides, mais aucune trace n'a été retrouvée chez le fœtus.

### **Allaitement**

La présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA a été signalée dans le lait maternel humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Insuffisance rénale**

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner des modifications de la fonction rénale chez les personnes vulnérables. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme les patients qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose artérielle sur rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement avec des médicaments qui inhibent ce système a été relié à de l'oligurie, à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort. Chez les patients vulnérables, l'administration concomitante de diurétiques peut augmenter ce risque.

Le traitement avec PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée ou grave).

### **Hyperkaliémie**

Lors d'études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 1,4 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a motivé l'arrêt du traitement dans aucun cas. Les facteurs pouvant causer une hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète, ainsi que l'administration simultanée de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), de suppléments potassiques ou de succédanés du sel contenant du potassium (voir également Interactions médicamenteuses, Agents qui augmentent le taux de potassium sérique).

L'utilisation des suppléments potassiques, des diurétiques d'épargne potassique ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium peut entraîner une augmentation significative du taux de potassium sérique, particulièrement chez les patients avec une fonction rénale altérée. L'hyperkaliémie peut causer des arythmies graves, parfois mortelles.

Si l'administration concomitante de ces produits et de PRINZIDE® est jugée appropriée, la prudence et un suivi fréquent du taux de potassium sérique s'imposent.

### **Sténose valvulaire/myocardiopathie hypertrophique**

Certaines données théoriques laissent supposer que les patients souffrant de sténose aortique ou de myocardiopathie hypertrophique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement avec des vasodilatateurs.

PRINZIDE® doit être administré avec prudence à ces patients.

### **Métabolisme**

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques peuvent produire de l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Des augmentations de l'excrétion de magnésium pouvant conduire à une hypomagnésémie ont été rapportées avec l'administration de diurétiques thiazidiques.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hyperparathyroïdie sous-jacente. Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer des épreuves de la fonction des parathyroïdes.

Des élévations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être associées à un traitement aux diurétiques thiazidiques.

### **Chirurgie/anesthésie**

Au cours d'une intervention chirurgicale importante ou d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion du volume.

Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à la tubocurarine.

### **Toux**

On a rapporté une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait de PRINZIDE® ou la diminution de la dose.

On devrait tenir compte de cette manifestation dans le diagnostic différentiel de la toux.

### **Personnes âgées**

En général, la réponse de la tension artérielle et les réactions défavorables ont été semblables chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de lisinopril. Toutefois, des études de pharmacocinétique indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les patients âgés, de sorte que, chez ces patients, le réglage de la posologie doit se faire avec précaution.

### **Enfants**

PRINZIDE® n'ayant pas fait l'objet d'études chez les enfants, l'administration du médicament à ce groupe d'âge n'est pas recommandée.

### **Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité**

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème angioneurotique, difficulté respiratoire et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

### **Réactions anaphylactoïdes au cours d'une LDL-aphérese**

Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérese (méthode d'épuration sélective des lipoprotéines de basse densité) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactoïdes mettant leur vie en danger. Ces réactions peuvent être évitées en interrompant temporairement le traitement avec l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérese.

### **Réactions anaphylactoïdes au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères**

On a rapporté des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités avec des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation au venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, de telles réactions ont pu être évitées grâce au retrait temporaire de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition effectuée par inadvertance.

### **Interactions médicamenteuses**

**Hypotension - Patients qui prennent des diurétiques :** Les patients qui prennent des diurétiques, en particulier ceux qui en prennent depuis peu, peuvent présenter, à l'occasion, une baisse excessive de la tension artérielle après l'administration de la dose initiale de lisinopril. On peut réduire le risque d'hypotension si l'on interrompt la prise du diurétique, ou si l'on augmente l'apport de sel avant le début du traitement au lisinopril (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Agents qui augmentent le taux de potassium sérique :** Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamtèrene et l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques, ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et, de plus, avec prudence et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette constante. Les succédanés du sel qui contiennent du potassium devraient être également utilisés avec circonspection (voir également PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie).

**Agents qui provoquent la libération de rénine :** L'effet antihypertensif de PRINZIDE® est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (par exemple les diurétiques).

**Agents qui influent sur l'activité du système nerveux sympathique :** Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (par exemple les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec précaution. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ont un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui du lisinopril.

**Lithium :** En règle générale, on doit éviter d'administrer du lithium en même temps que des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA, car ces médicaments réduisent la clairance rénale du lithium et intensifient ses effets toxiques.

**d-Tubocurarine :** Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la sensibilité à la tubocurarine.

**Insuline :** Chez les diabétiques traités avec des diurétiques thiazidiques, les besoins en insuline peuvent augmenter. L'administration de thiazidiques peut rendre manifeste un diabète sucré qui était latent.

**Alcool, barbituriques ou stupéfiants :** En présence de diurétiques thiazidiques, ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.

**Corticostéroïdes, ACTH :** Leur administration avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.

**Amines pressives** (par exemple la norépinéphrine) : En présence de diurétiques thiazidiques, diminution possible des effets des amines pressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.

**Anti-inflammatoires non stéroïdiens :** L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet des diurétiques et d'autres médicaments antihypertensifs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens peut entraîner une réduction de l'effet antihypertensif du lisinopril. Chez certains patients présentant une dysfonction rénale traités au moyen d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale.

Par conséquent, lorsqu'on administre simultanément PRINZIDE® et des anti-inflammatoires non stéroïdiens, on doit soumettre le patient à une étroite surveillance médicale pour vérifier si l'on obtient l'effet antihypertensif souhaité.

**Or :** De rares cas de réactions nitroïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris le lisinopril.

## RENSEIGNEMENTS AU PATIENT

**Œdème angioneurotique** : Un œdème angioneurotique, y compris un œdème du larynx, peut se produire durant un traitement avec PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide). On doit avertir les patients de cette possibilité et leur conseiller de rapporter immédiatement tout signe ou symptôme pouvant faire soupçonner un œdème angioneurotique (gonflement du visage, des membres, des yeux, des lèvres, de la langue et difficulté à respirer) et d'interrompre la prise du médicament jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

**Hypotension** : On doit conseiller aux patients de signaler les sensations de tête légère, notamment au cours des premiers jours de traitement. On doit recommander aux patients de cesser la prise du médicament dans les cas de syncope, jusqu'à ce qu'ils aient consulté le médecin traitant.

On doit prévenir les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle à la suite d'une réduction du volume liquidien. D'autres causes de réduction volumique telles que vomissements ou diarrhée peuvent également provoquer une chute de tension; il faut recommander aux patients de consulter leur médecin traitant.

**Neutropénie** : Il faut avertir les patients de rapporter sans tarder toute manifestation d'infection (par exemple des maux de gorge ou de la fièvre) qui pourrait signaler la présence d'une neutropénie.

**Insuffisance hépatique** : Il faut conseiller aux patients de prévenir le médecin de tout symptôme pouvant être relié à une perturbation de la fonction hépatique, y compris des manifestations infectieuses de type viral durant les premières semaines ou les premiers mois de traitement (fièvre, malaise, douleur musculaire, éruptions cutanées ou adénopathies qui peuvent être autant de signes indicateurs de réactions d'hypersensibilité), ou si des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, une perte d'appétit, un ictère, un prurit ou tout autre symptôme inexplicable surviennent au cours du traitement.

**Hyperkaliémie** : Il faut aviser les patients de ne pas utiliser de sels diététiques contenant du potassium sans avoir consulté leur médecin.

**Grossesse** : Étant donné que l'utilisation de PRINZIDE® pendant la grossesse peut comporter des risques de morbidité et même de mortalité pour le fœtus, on devrait prévenir les patientes de cesser la prise du médicament et d'avertir leur médecin dès qu'elles deviennent enceintes.

### Allaitement

Étant donné qu'il est possible que PRINZIDE® passe dans le lait maternel, on devrait prévenir les patientes de ne pas allaiter lors du traitement avec PRINZIDE®.

**REMARQUE** : Comme pour de nombreux autres médicaments, il est nécessaire de fournir certains renseignements aux patients qui prennent PRINZIDE®. Ces renseignements ont pour but de permettre aux patients d'utiliser le médicament de façon sûre et efficace. Ils ne constituent en aucun cas un rapport sur tous les effets secondaires ou les effets souhaitables du médicament.

## RÉACTIONS DÉFAVORABLES

Dans des études cliniques menées auprès de 930 patients hypertendus, dont 100 ont été traités pendant 50 semaines ou plus, les réactions défavorables les plus graves ont été des syncopes (0,8 %) et de l'hypotension (1,9 %). Les réactions défavorables les plus fréquentes sur le plan clinique ont été des étourdissements (7,5 %), des céphalées (5,2 %), de la toux (3,9 %), de la fatigue (3,7 %) et des troubles orthostatiques (3,2 %).

Le traitement a dû être interrompu chez 4,4 % des patients à la suite de réactions défavorables, principalement des étourdissements, de la toux, de la fatigue et des crampes musculaires.

Les réactions défavorables qui sont survenues au cours des études cliniques ou après la commercialisation du produit sont les mêmes que celles qui ont été précédemment rapportées avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux médicaments ont été utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

Les réactions défavorables qui se sont manifestées lors d'études cliniques contrôlées chez des patients hypertendus traités avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide sont énumérées dans le tableau ci-dessous.

	<b>LISINOPRIL (2 633 PATIENTS)</b>	<b>LISINOPRIL PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE (930 PATIENTS)</b>
<b>RÉACTIONS CARDIOVASCULAIRES</b>		
Hypotension	1,4 %	1,9 %
Effets orthostatiques	0,9 %	3,2 %
Douleur thoracique	1,1 %	1,0 %
Syncope	0,2 %	0,8 %
Angine	0,3 %	0,1 %
Œdème	0,6 %	0,1 %
Palpitations	0,8 %	0,9 %
Troubles du rythme	0,5 %	0,1 %
Gêne thoracique	-	0,6 %
<b>RÉACTIONS GASTRO-INTESTINALES</b>		
Diarrhée	1,8 %	2,5 %
Nausées	1,9 %	2,2 %
Vomissements	1,1 %	1,4 %
Dyspepsie	0,5 %	1,3 %
Anorexie	0,4 %	0,2 %
Constipation	0,2 %	0,3 %
Flatulence	0,3 %	0,2 %
Douleur abdominale	1,4 %	0,9 %
Sécheresse de la bouche	0,5 %	0,2 %
<b>RÉACTIONS DU SYSTÈME NERVEUX</b>		
Étourdissements	4,4 %	7,5 %
Céphalées	5,6 %	5,2 %
Paresthésie	0,5 %	1,5 %
Dépression	0,7 %	0,5 %
Somnolence	0,8 %	0,4 %
Insomnie	0,3 %	0,2 %
Vertiges	0,2 %	0,9 %
<b>RÉACTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES</b>		
Toux	3,0 %	3,9 %
Dyspnée	0,4 %	0,4 %
Infection des voies respiratoires supérieures	2,1 %	2,2 %
<b>RÉACTIONS DERMATOLOGIQUES</b>		
Éruptions cutanées	1,0 %	1,2 %
Prurit	0,5 %	0,4 %
Rougeur	0,3 %	0,8 %
Œdème angioneurotique	0,1 %	-*
<b>RÉACTIONS DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR</b>		
Crampes musculaires	0,5 %	2,0 %
Lombalgie	0,5 %	0,8 %
Douleur à l'épaule	0,2 %	0,5 %
<b>AUTRES RÉACTIONS</b>		
Fatigue	-	3,7 %
Asthénie	2,7 %	1,8 %
Baisse de la libido	0,2 %	1,0 %
Fièvre	0,3 %	0,5 %
Impuissance	0,7 %	1,2 %
Goutte	0,2 %	0,2 %

\*Voir PRINZIDE® (Réactions rapportées seulement après la commercialisation du médicament).

### Valeurs anormales de laboratoire

**Hypokaliémie, hyperkaliémie :** (voir PRÉCAUTIONS).

**Créatinine, azote uréique sanguin :** On a constaté une légère augmentation des taux d'azote uréique sanguin (3,8 %) et de créatinine sérique (4,2 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide). Des augmentations plus marquées ont été également rapportées, dans la plupart des cas chez des patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale (voir PRÉCAUTIONS).

Chez des patients atteints d'hypertension essentielle et traités avec le lisinopril seul, on a observé une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique généralement réversible à l'interruption du traitement, dans 1,1 % et 1,6 % des cas, respectivement.

**Taux sériques d'acide urique, de glucose, de magnésium, de cholestérol, de triglycérides et de calcium :** (voir PRÉCAUTIONS).

**Hémoglobine et hématoците :** On a observé fréquemment une légère diminution de l'hémoglobine et de l'hématoците (baisse moyenne d'environ 0,5 g/100 mL et 1,5 vol/100 mL, respectivement) chez des patients hypertendus traités avec PRINZIDE®; ces baisses ont été cependant rarement significatives sur le plan clinique, sauf s'il existait une autre cause d'anémie. Dans des études cliniques, 0,4 % des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'une anémie.

Une anémie hémolytique a été rapportée, quoique rarement.

Des inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, ont été reliés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire caractérisées par une anémie, une thrombopénie ou une leucopénie. On a rapporté plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril (voir MISES EN GARDE, Neutropénie/agranulocytose).

**Autres (relation de cause à effet inconnue) :** On a noté, rarement, une augmentation des enzymes hépatiques ou des taux de bilirubine sérique, ou de ces deux constantes à la fois.

**Réactions défavorables rapportées au cours d'études non contrôlées ou après la commercialisation du médicament**

**PRINIVIL®**

#### **Réactions cardiovasculaires**

Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral probablement secondaires à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir MISES EN GARDE)  
Tachycardie

#### **Réactions dermatologiques**

Alopécie  
Urticaire  
Prurit  
Transpiration abondante

#### **Réactions cutanées graves**

Érythème polymorphe  
Pemphigus  
Syndrome de Stevens-Johnson  
Nécrolyse épidermique toxique

#### **Réactions gastro-intestinales**

Douleur abdominale et indigestion  
Sécheresse buccale  
Pancréatite  
Vomissements

#### **Réactions hématologiques**

Anémie hémolytique

#### **Réactions hépatiques**

Troubles de la fonction hépatique  
Hépatite  
Ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux)  
Insuffisance hépatique

#### **Réactions métaboliques**

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des patients diabétiques traités avec des antidiabétiques oraux ou de l'insuline.

#### **Réactions du système nerveux**

Troubles de l'humeur  
Confusion mentale  
Paresthésie  
Vertiges

#### **Réactions des voies respiratoires**

Bronchospasme  
Rhinite  
Sinusite

## **Autres réactions sensorielles**

Troubles du goût

## **Réactions de l'appareil génito-urinaire**

Urémie

Oligurie/anurie

Troubles de la fonction rénale

Insuffisance rénale aiguë

Impuissance

On a rapporté un groupe de symptômes pouvant comprendre de la fièvre, une vascularite, une myalgie, une arthralgie/arthritis, la présence d'anticorps antinucléaires, une élévation de la vitesse de sédimentation globulaire, une éosinophilie et une leucocytose. Des éruptions cutanées, une photosensibilité ou d'autres réactions dermatologiques peuvent également se manifester.

## **PRINZIDE® (réactions rapportées seulement après la commercialisation du médicament)**

On a rapporté un œdème angioneurotique atteignant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte ou le larynx, ou les deux à la fois (voir MISES EN GARDE).

Des cas d'œdème angioneurotique intestinal ont été rapportés très rarement avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril.

On a rapporté des cas de pancréatite.

Aucune autre réaction défavorable n'a été rapportée avec PRINZIDE® qui n'ait pas déjà été signalée avec le lisinopril ou l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement du surdosage avec PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide). Il s'agit d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Par ailleurs, il faut interrompre l'administration de PRINZIDE® et garder le patient sous étroite surveillance. Les mesures thérapeutiques recommandées consistent entre autres à provoquer des vomissements ou à effectuer un lavage gastrique, ou les deux à la fois, si l'ingestion est récente. Il faut également traiter la déshydratation, le déséquilibre électrolytique et l'hypotension par des méthodes reconnues.

### **Lisinopril**

La manifestation la plus probable en cas de surdosage serait une hypotension qui pourrait être traitée, le cas échéant, par une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique salée. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse.

### **Hydrochlorothiazide**

Les signes et les symptômes le plus souvent observés avec l'ingestion de doses trop fortes sont ceux d'une déplétion des électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. Si le patient reçoit également de la digoxine, l'hypokaliémie peut alors accentuer les arythmies cardiaques.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**La posologie doit être réglée en fonction des besoins de chaque patient. Les associations médicamenteuses fixes ne sont pas recommandées pour amorcer un traitement. La dose de PRINZIDE® (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) devrait donc être établie en réglant séparément la posologie des deux composants du médicament. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINZIDE®.**

Une fois établie la posologie des deux composants tel qu'il est précisé ci-dessous, PRINZIDE® peut être substitué à ces deux médicaments à raison de un comprimé à 10 mg/12,5 mg, ou encore un ou deux comprimés à 20 mg/12,5 mg ou à 20 mg/25 mg une fois par jour, dans les cas où l'association fixe correspond à la dose requise pour chaque composant (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ET MISES EN GARDE).

Les patients ne requièrent habituellement pas de doses quotidiennes d'hydrochlorothiazide supérieures à 50 mg, en particulier lorsque le médicament est administré conjointement avec des antihypertenseurs.

Pour le traitement au lisinopril seul, la dose initiale habituellement recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg, une fois par jour. La posologie doit être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. La posologie habituelle du lisinopril est de 10 à 40 mg par jour, administrés en une seule dose. L'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses indépendamment de la dose administrée, mais généralement avec une dose de 10 mg par jour. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. Dans les études cliniques contrôlées de longue durée, la dose maximale utilisée était de 80 mg par jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen du lisinopril seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. Il a été démontré que l'ajout d'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide produisait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il est possible de réduire la dose de lisinopril.

### Patients traités aux diurétiques

Chez les hypertendus qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de lisinopril peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue deux à trois jours avant d'entreprendre le traitement avec le lisinopril afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). La posologie du lisinopril devrait être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen du lisinopril seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril et garder le patient sous surveillance médicale pendant au moins deux heures, puis pendant une heure de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

### Réglage de la posologie dans l'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $> 30$  mL/min, on doit procéder au réglage posologique habituel des deux composants pris séparément.

Pour les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale de lisinopril est de 2,5 mg à 5 mg par jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à la maîtrise de la tension artérielle ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg par jour.

Lorsque l'état des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min) requiert l'administration concomitante d'un traitement diurétique, il est préférable d'ajouter au lisinopril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, l'association lisinopril-hydrochlorothiazide en comprimé n'est pas recommandée pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale, Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité).

## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### I. SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

#### Dénominations communes

lisinopril

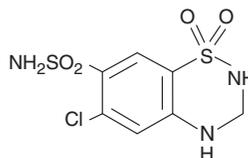
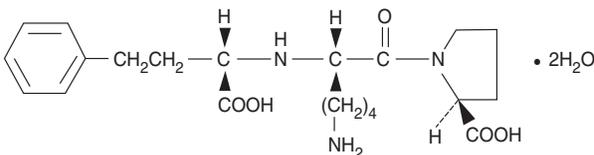
hydrochlorothiazide

#### Noms chimiques

Dihydrate de (S)-1-[N<sup>2</sup>-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L-proline

Dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfamide 1,1

#### Formules développées



#### Formules moléculaires

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·2H<sub>2</sub>O

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

#### Poids moléculaires

441,53

297,74

#### Descriptions

Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et presque insoluble dans l'éthanol.

L'hydrochlorothiazide est une substance cristalline blanche ou blanchâtre, peu soluble dans l'eau, mais qui se dissout facilement dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium.

### II. COMPOSITION

En plus des principes actifs, le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, le comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, mannitol, phosphate de calcium et stéarate de magnésium. Les comprimés à 10 mg/12,5 mg contiennent de l'indigotine combinée à de l'alumine; les comprimés à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg renferment de l'oxyde de fer. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINZIDE®.

### III. STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Protéger de l'humidité.

## PRÉSENTATION

Le comprimé PRINZIDE® à 10 mg/12,5 mg est bleu, de forme hexagonale, estampillé 145 d'un côté et lisse de l'autre. Il renferme 10 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Flacon de 100.

Le comprimé PRINZIDE® à 20 mg/12,5 mg est jaune, de forme hexagonale, estampillé MSD 140 d'un côté et avec une rainure de l'autre. Il renferme 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Flacon de 100.

Le comprimé PRINZIDE® à 20 mg/25 mg est de couleur pêche, rond, plat, biseauté, cannelé, estampillé MSD 142 d'un côté et PRINZIDE de l'autre. Il renferme 20 mg de lisinopril et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Flacon de 100.

Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINZIDE®.

## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

### Comprimés PRINZIDE®

PRINZIDE® est la marque déposée pour l'association des substances appelées lisinopril et hydrochlorothiazide. Le lisinopril fait partie de la classe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et l'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique, un médicament qui « élimine l'eau ». Cette association médicamenteuse est délivrée **sur ordonnance médicale seulement**. Elle est généralement prescrite pour réduire **une tension artérielle élevée**.

Lorsque la tension artérielle est élevée, le travail du cœur et des artères augmente, de sorte qu'avec le temps, le fonctionnement de ces organes se trouve altéré. En conséquence, ce mauvais fonctionnement peut entraîner une détérioration des organes vitaux tels que le cerveau, le cœur et les reins, pouvant mener à un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque, une maladie vasculaire ou une maladie rénale.

**Important** - Ce médicament est prescrit pour le traitement d'un problème de santé particulier et pour votre usage personnel seulement. **Ne pas le donner à d'autres personnes ni l'utiliser pour traiter d'autres affections.**

**Ne plus utiliser un médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.**

**Garder tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Lire les informations suivantes avec attention. **Si vous désirez des explications ou de plus amples renseignements, vous pouvez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.**

## CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE PRENDRE CE MÉDICAMENT

### Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

PRINZIDE® ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec PRINZIDE®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

Il est possible que ce médicament ne convienne pas à certaines personnes. Si vous croyez que l'une des situations suivantes s'applique à votre cas, faites-le savoir à votre médecin :

- Vous avez déjà pris **l'un ou l'autre** des médicaments suivants et vous avez manifesté une allergie ou subi des réactions défavorables : hydrochlorothiazide ou tout diurétique ou médicament qui « élimine l'eau » ; sulfamides; lisinopril ou tout autre médicament de la même classe - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) - dont les noms se terminent généralement par « pril » comme le lisinopril, l'énalapril, le captopril, en particulier si ces réactions se sont manifestées par un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Vous ne devez pas prendre PRINZIDE® si vous avez déjà présenté ce type de réactions sans cause déterminée ou si vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique.
- **Vous êtes enceinte, pensez le devenir ou vous allaitez.** La prise de PRINZIDE® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé. Ce médicament ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant le traitement avec PRINZIDE®, cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Il est possible que PRINZIDE® passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter lors du traitement avec PRINZIDE®.
- Vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes :
  - maladie cardiaque ou vasculaire
  - maladie du foie
  - manifestation récente de vomissements excessifs ou de diarrhée grave

- diabète ou problèmes aux reins, car ces maladies peuvent entraîner une augmentation des taux de potassium dans votre sang pouvant avoir des conséquences graves
- difficulté à uriner
- asthme bronchique
- lupus érythémateux ou des antécédents de cette maladie
- goutte ou des antécédents de goutte

Votre médecin doit également savoir si vous prenez d'autres médicaments, que ce soit un médicament délivré sur ordonnance ou obtenu en vente libre. Il est très important de l'informer de la prise des médicaments suivants :

- des diurétiques ou médicaments qui « éliminent l'eau »; tout autre médicament qui réduit la tension artérielle; des médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments potassiques ou des succédanés du sel qui contiennent du potassium; des médicaments pour traiter le diabète (y compris des antidiabétiques oraux ou de l'insuline); du lithium (un médicament utilisé pour le traitement de certains types de dépression) ou des anti-inflammatoires pour le traitement de l'arthrite, y compris les traitements à base d'or.

Dans ces cas, votre médecin devra peut-être modifier la dose de PRINZIDE® que vous prenez ou surveiller votre taux sanguin de potassium.

**Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants.**

### MODE D'EMPLOI DU MÉDICAMENT

- Suivez rigoureusement les directives de votre médecin.
- L'absorption de ce médicament n'est pas influencée par les aliments; il peut donc être pris avant, pendant ou après les repas.
- Faites en sorte de prendre ce médicament tous les jours à la même heure; c'est un bon moyen pour ne pas l'oublier.
- Si vous oubliez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à condition que le laps de temps écoulé ne dépasse pas 6 heures. Revenez ensuite à votre horaire habituel. **Ne prenez jamais deux doses de médicament à la fois.**
- En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin pour obtenir rapidement des soins médicaux. Les symptômes les plus probables seraient une sensation de tête légère ou des étourdissements dus à une baisse brusque ou excessive de la tension artérielle.
- Si votre médecin vous a recommandé un régime alimentaire précis, par exemple réduire votre consommation de sel, suivez rigoureusement ses directives. Ces mesures peuvent aider le médicament à baisser votre tension artérielle. Votre médecin peut également vous demander de perdre du poids; suivez ses recommandations.
- Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, **mais il aide à la maîtriser.** Il est donc important de continuer à prendre régulièrement vos comprimés afin d'empêcher votre tension artérielle d'augmenter. Il est possible que vous ayez à suivre un traitement contre l'hypertension toute votre vie.
- Allez régulièrement à vos rendez-vous chez le médecin, même si vous vous sentez bien. En effet, il se peut que vous ne ressentiez aucun symptôme d'hypertension artérielle car ceux-ci ne sont pas toujours évidents, mais votre médecin peut mesurer facilement votre tension artérielle et vérifier si le médicament agit efficacement.
- **Ne prenez pas d'autres médicaments**, à moins que vous en ayez discuté avec votre médecin. Certains médicaments tendent à augmenter votre tension artérielle, par exemple les produits vendus sans ordonnance pour diminuer l'appétit ou pour maîtriser l'asthme, le rhume, la toux, le rhume des foies et la sinusite.
- Si vous devez subir une intervention chirurgicale dentaire ou autre, informez le dentiste ou le médecin traitant que vous prenez ce médicament.
- Conservez les comprimés à une température de 15 °C à 30 °C, dans un flacon hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de la lumière, et en évitant les endroits humides comme la salle de bain ou la cuisine.

### RÉACTIONS DÉFAVORABLES AU MÉDICAMENT - CE QU'IL CONVIENT DE FAIRE

En plus de l'effet escompté, tout médicament, y compris l'association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, peut provoquer des réactions défavorables. La plupart des personnes ne ressentent aucun effet indésirable à la prise de ce médicament; toutefois, consultez votre médecin dès que vous notez l'une des réactions suivantes :

- difficulté soudaine à respirer ou à avaler;

- gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou des deux à la fois, des mains ou des pieds; les personnes de race noire sont plus sujettes à ce type de réactions provoquées par les inhibiteurs de l'ECA;
- étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement après l'exercice, ou si vous avez perdu beaucoup d'eau à la suite d'une transpiration abondante due à la chaleur;
- symptômes de grippe tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, jaunisse et perte d'appétit.

**CESSEZ LA PRISE DU MÉDICAMENT ET COMMUNIQUEZ IMMÉDIATEMENT AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN. CES RÉACTIONS DOIVENT ÊTRE TRAITÉES SANS TARDER. SI ELLES S'AGGRAVENT, VOUS DEVEZ OBTENIR LES SOINS MÉDICAUX QUI S'IMPOSENT.**

- **En cas d'évanouissement, cessez la prise du médicament. Si vous vous sentez étourdi, évitez de conduire ou de participer à des activités nécessitant de la vigilance. Redoublez de prudence durant l'exercice ou par temps chaud.**
- **Il se peut que votre peau devienne plus sensible au soleil. Évitez de vous exposer trop longtemps au soleil et n'utilisez pas de lampe solaire.**
- Toux sèche, mal de gorge
- Faiblesse ou fatigue inhabituelle, ou les deux
- Douleur thoracique
- Impuissance
- Maux de tête
- Palpitations
- Picotements de la peau
- Diminution ou interruption complète de l'émission d'urine

**SI VOUS NOTEZ L'UNE DES MANIFESTATIONS CI-DESSUS OU D'AUTRES RÉACTIONS DÉFAVORABLES, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN. SI LA RÉACTION PERSISTE OU S'AGGRAVE, VOUS DEVEZ OBTENIR LES SOINS MÉDICAUX QUI S'IMPOSENT.**

## **INGRÉDIENTS**

**Ingrédients actifs :** Le comprimé PRINZIDE® 10 mg/12,5 mg est bleu et renferme 10 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Le comprimé PRINZIDE® 20 mg/12,5 mg est jaune et renferme 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Le comprimé PRINZIDE® 20 mg/25 mg est pêche et renferme 20 mg de lisinopril et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Il n'est pas conseillé de fractionner les comprimés PRINZIDE®.

**Ingrédients non médicinaux :** amidon de maïs, mannitol, phosphate de calcium et stéarate de magnésium. Les comprimés PRINZIDE® à 10 mg/12,5 mg contiennent de l'indigotine combinée à de l'alumine. Les comprimés PRINZIDE® à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg renferment de l'oxyde de fer.

## PHARMACOLOGIE

### Lisinopril

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
<b>MÉCANISME D'ACTION</b>					
Inhibition <i>in vitro</i> de l'activité de l'ECA*	Plasma de porc		<i>In vitro</i>		IC <sub>50</sub> = 1,7 ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>In vitro</i>		AC <sub>50</sub> = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rats mâles Sprague/Dawley	8	I.V.		ID <sub>50</sub> = 2,3 (1,7-3,1) µg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rats mâles Sprague/Dawley	4	I.V.	3 et 10 µg/kg	Durée d'environ 110 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des rats conscients**	Sprague/Dawley	3 - 5	Orale	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des chiens anesthésiés**	Mongrel	6	I.V.	1-30 µg/kg	ID <sub>50</sub> = 6,5 µg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des chiens conscients**	Mongrel	3	Orale	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 h

### EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE

Activité antihypertensive chez des chiens atteints d'hypertension rénale (doses uniques)	Mongrel	3	Orale	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : lisinopril seul = réduction de 5 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ† = réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez des rats soumis à un régime carencé en sodium (doses uniques)	Rats mâles Sprague/Dawley	5	Orale	0,03-3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante pendant 4 jours.
Activité antihypertensive dans les 2 reins chez des rats hypertendus (technique de Grollman) (doses uniques)	Rats mâles Sprague/Dawley	6 - 7	Orale	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la pression systolique moyenne vs les valeurs initiales avec un effet antihypertensif d'une durée de 24 heures.

\*Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA dans du plasma de porc au moyen d'un substrat marqué au <sup>14</sup>C.

\*\*Inhibition de la réponse vasopressive à la stimulation de l'angiotensine I.

†Hydrochlorothiazide

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus avec ou sans hydrochlorothiazide	Rats spontanément hypertendus	3 - 6	Orale	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Accentuation de l'effet anti-hypertensif pendant 3 à 5 jours. Deux heures après son administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mmHg. L'association lisinopril-HCTZ a réduit la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mmHg.
Activité antihypertensive chez des rats spontanément hypertendus (doses uniques)	Rats spontanément hypertendus	3 - 9	Orale et I.V.	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312-5 mg/kg, par voie orale. Forte baisse à 20 mg/kg par voie orale et à 0,1 mg/kg par voie intraveineuse, avec des réductions significatives sur le plan statistique à presque tous les temps entre une demi-heure et 18 heures.

### Lisinopril et hydrochlorothiazide

On a étudié l'effet du lisinopril à la dose orale de 1,25 mg/kg/jour administré seul ou conjointement avec une dose orale de 50 mg/kg d'hydrochlorothiazide, pendant 3 jours, chez des rats spontanément hypertendus. Des réductions de la tension artérielle mesurée au niveau de la queue (tail cuff method) ont été notées chaque jour durant les 3 jours de traitement; des chiffres tensionnels normaux (113-116 mmHg) ont été atteints le troisième jour, 4 à 8 heures après l'administration concomitante des deux produits.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë du lisinopril

#### Valeurs de la DL<sub>50</sub>

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	Mâle	Orale	> 20
Souris	Femelle	Orale	> 20
Rat	Mâle	Orale	> 20
Rat	Femelle	Orale	> 20
Chien	Mâle	Orale	> 6
Chien	Femelle	Orale	> 6
Souris	Mâle	Intraveineuse	> 10
Souris	Femelle	Intraveineuse	> 10
Rat	Mâle	Intrapéritonéale	> 10
Rat	Femelle	Intrapéritonéale	> 10

Signes de toxicité : L'administration orale chez des souris a entraîné une diminution de l'activité et la mort d'un mâle (1/10). On n'a noté aucun signe de toxicité chez les rats après l'administration orale du médicament. Chez les chiens qui avaient reçu une dose de 6 g/kg, on a observé des diarrhées transitoires et une augmentation des taux d'azote uréique sanguin. L'administration intraveineuse chez les souris a donné lieu à des bradypnées, de l'ataxie, des convulsions cloniques, de l'exophtalmie et des tremblements. L'administration intrapéritonéale chez les rats a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). On n'a relevé aucun signe de toxicité chez les rats mâles, ni aucune mort.

## Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a observé une diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, augmentation (jusqu'à environ 2 fois) des taux d'azote uréique sanguin et diminution (7 % à 10 %) du poids cardiaque chez les femelles. À 10 et 30 mg, respectivement, réduction de 11 % à 14 % du gain pondéral chez les mâles. On a également noté une augmentation de la fréquence d'érosions en foyer de la muqueuse gastrique et d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux.
Rat	1 an avec 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30, 90 <sup>a</sup>	À toutes les doses, on a observé une diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %); une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, jusqu'à 4 fois; une réduction du sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 3 mEq/L) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, diminution du poids cardiaque. À 5, 10 et 30 mg, augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg, augmentation d'une basophilie des tubules rénaux. À 10, 30 et 90 mg, néphrite interstitielle en foyer.
Rat	3 mois avec 1 mois d'interruption et 1 mois de guérison	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300, 3 000	À toutes les doses, le gain pondéral a diminué de 5 % à 11 % et on a observé des augmentations des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à environ 3 fois) et de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3 000 mg, on a noté une augmentation de la fréquence d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux et d'une nécrose en foyer de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une augmentation de la fréquence d'une basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3 000 mg/kg/jour.

<sup>a</sup> On a interrompu l'administration du médicament à la 11<sup>e</sup> semaine et les rats ont été sacrifiés à la 27<sup>e</sup> semaine.

## Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'administration d'une solution salée complémentaire a permis de prévenir une réduction du gain pondéral et une élévation des taux d'azote uréique sanguin à 30 et à 60 mg. À des doses de 30 et 60 mg, la solution salée complémentaire a freiné la diminution du poids cardiaque chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. Les modifications rénales relevées dans cette étude à des doses de 30 et 60 mg et résultant d'un régime hyposodé (dégénérescence des tubules rénaux et basophilie au niveau des tubules rénaux) ont été évitées par l'administration d'une solution salée complémentaire. Des érosions gastriques légères et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des 30 rats aux doses de 30 et de 60 mg. Aux mêmes doses, ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu la solution salée; toutefois, le lien entre une amélioration et l'administration de la solution salée est incertain en raison de la faible fréquence de cette modification, qui a aussi été observée, à l'occasion, chez des animaux non traités.
Rat	5 jours 6 jours de guérison	8 M	Orale	5, 300	La consommation de solution salée à 2 % a augmenté à des doses de 5 mg pendant le traitement et de 300 mg du 2 <sup>e</sup> au 4 <sup>e</sup> jour après le traitement.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg, on a constaté une minéralisation du pilier du cœur chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois avec 1 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg, la concentration d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre de globules rouges ont diminué chez 2 chiens. On a observé une augmentation marquée des taux d'azote uréique sanguin et de la créatinine chez 2 chiens sur 10. L'un de ces chiens a présenté une dégénérescence accusée des tubules rénaux et des ulcères sur la langue, les gencives et la muqueuse gastrique au niveau du pylore, attribuables à une urémie. À la dose de 30 mg, on a constaté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin (jusqu'à une moyenne de 2 fois) et une réduction des taux de sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et de chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À 10 et 30 mg, le poids moyen du cœur a diminué (13 % à 15 %).

## Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Chien	1 an avec 6 mois d'interruption	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg, on a observé une augmentation de l'azote uréique sanguin (moins de 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 2 mEq/L) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L) se sont produites à toutes les doses.
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60, 90 avec ou sans solution salée	L'administration d'une solution salée complémentaire a permis d'éviter l'augmentation des taux d'azote uréique sanguin chez des chiens qui avaient reçu une dose de 60 mg pendant 8 jours, suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	I.V.	60, 90	Une baisse de la tension artérielle et une augmentation de l'azote uréique sanguin ont été observées chez des chiens à qui l'on avait administré des doses de 60 ou 90 mg/kg/jour. L'administration d'une solution salée (25 mL/kg une heure avant la prise du médicament et 4 heures après) a permis d'éviter ces modifications. On a noté une augmentation du potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,6 mEq/L) et une diminution du chlorure sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) tant chez les chiens qui avaient reçu la solution salée que chez ceux qui ne l'avaient pas reçue.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1 000	À 30 mg ou plus, élévation des taux d'azote uréique sanguin, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et mort. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules contournés distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. On n'a observé aucun effet dû à l'action du médicament à la dose de 3 mg.
Chien	3 mois avec 1 mois de guérison (dose élevée)	Témoins 5 M + 5 F 3, 10 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F 100 mg/kg/jour 8 M + 8 F Guérison Témoins 2 M + 2 F 100 mg/kg/jour 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens qui avaient reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'une condition physique déficiente. Un des 6 chiens qui avaient reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un état de santé déficient. À 10 mg ou plus, on a observé une élévation des taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubules rénaux est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles car on n'a observé qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains animaux qui avaient reçu 100 mg après 4 semaines de guérison.

## Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation tubulaires rénales (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après 6 et 13 doses chez des lapins qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire. On a également observé les mêmes lésions rénales chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses et la solution salée. On a constaté une élévation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine et du potassium chez un lapin qui avait bu très peu de solution salée. On a relevé des augmentations de ces paramètres chez des animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

## Tératologie (lisinopril)

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats
Souris	25	100, 300, 1 000, 1 000 avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée (aucune hausse de l'azote uréique sanguin).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 <sup>e</sup> semaine du post-partum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 <sup>e</sup> semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu une solution salée. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 <sup>e</sup> semaine chez les mâles et les femelles à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée.
Lapin (New Zealand)	18	0,1, 0,3, 1,0 tous les groupes avec solution salée	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a noté une fréquence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges de l'avant-pied, os iliaque et console astragaliennne ou calcanéum, ou les deux) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. À la dose de 1 mg, on a observé une fréquence élevée de résorption fœtale chez une lapine.

## Tératologie (lisinopril) (suite)

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats
Lapin (New Zealand)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	À des doses toxiques pour la mère, on n'a relevé aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon. Des doses de 0,125 mg et de 0,5 mg ont entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de sa consommation d'aliments, et une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium. De plus, des doses de 0,5 mg ont produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubules contournés distaux et une dégénérescence des tubules rénaux.

## Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation, l'allaitement et le développement post-natal (lisinopril)

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie d'administration	Durée de l'administration	Résultats
Rat	24 F et 24 M	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Les mâles ont reçu le médicament pendant 78 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice, le 20 <sup>e</sup> jour de gestation.	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire et durant la gestation chez les femelles qui n'avaient pas reçu de solution salée. On n'a observé aucun effet sur la fertilité ni aucun effet tératogène du lisinopril. Augmentation de la mortalité chez les rats F1 (3 % à 8 % vs 1 % dans le groupe témoin), du 1 <sup>er</sup> au 7 <sup>e</sup> jour du post-partum, dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans solution salée). Diminution du poids moyen des rats F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui du groupe témoin) le premier jour du post-partum dans tous les groupes qui n'avaient pas reçu de solution salée.
Rat	20 F	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % vs 0 % dans le groupe témoin) chez les rats du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour du post-partum. Au 21 <sup>e</sup> jour du post-partum, on a observé une diminution du poids des rats (poids de 8 % inférieur à celui du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans solution salée. Aucun effet n'a été observé chez les groupes qui avaient reçu une solution salée. Aucune altération ne s'est produite dans le développement post-natal.

## Génotoxicité (lisinopril)

Étude	Épreuves	Posologie	Résultats
<b>Pouvoir mutagène</b>			
Mutagenèse microbienne avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	Jusqu'à 2 000 µg/boîte de Petri Jusqu'à 10 mg/boîte de Petri	Aucun signe d'activité mutagène
Cellules de mammifère V-79 <i>in vitro</i> Mutagenèse cellulaire avec et sans activation métabolique	Cellule pulmonaire de hamster chinois	Jusqu'à 10 mM (4,42 mg/mL)	Aucun signe d'activité mutagène
<b>Altération de l'ADN</b>			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	N'a pas entraîné la coupure d'un seul brin d'ADN
<b>Évaluation chromosomique</b>			
Recherche <i>in vitro</i> d'aberrations chromosomiques avec et sans activation métabolique	Ovaire de hamster chinois	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Aucune aberration chromosomique
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de la moelle osseuse de souris mâles	Jusqu'à 5 000 mg/kg	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques

## Effets cancérigènes (lisinopril)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris CrI:CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F + 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles, à la dose de 135 mg. On a observé également une plus grande fréquence de néphrite chronique grave chez les mâles et les femelles qui avaient reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats CrI:CD(SD)BR	105 semaines	50 F + 50 M	Orale	10, 30, 90 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. On a constaté une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités avec le médicament. Les formations sacculiformes au niveau des vaisseaux rétinien à la 100 <sup>e</sup> semaine de traitement étaient plus fréquentes chez les rats à qui l'on avait administré 30 et 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubules rénaux à la fin de l'étude chez des mâles traités avec le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une fréquence accrue de néphrite chronique chez les femelles traitées avec le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines à raison de 1, 3 et 10 mg/kg/jour, la dose de 10 mg n'a entraîné aucun effet).

## Toxicité (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Rat	2 semaines	10 M + 10 F	Orale	Lisinopril, 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour; Lisinopril/HCTZ 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	On a observé une diminution du gain pondéral dans tous les groupes traités. Une réduction des taux de chlorures sériques s'est produite dans tous les groupes qui avaient reçu l'association médicamenteuse. On a constaté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin dans les deux groupes traités avec les doses les plus élevées de l'association. Une dégénérescence des tubules rénaux et une gastrite ou des ulcères gastriques sont apparus chez un rat de chaque groupe aux doses de 10/10 et 30/10 mg/kg/jour. Un autre rat qui avait reçu 30/10 mg/kg/jour, a également présenté un ulcère gastrique, mais pas de lésions rénales. On a observé une diminution du poids cardiaque moyen chez les femelles de tous les groupes traités avec l'association.
Rat	14 semaines	25 M + 25 F	Orale	Étude sur la toxicité avec un mois d'interruption avant l'autopsie Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	À toutes les doses, on a observé une diminution du gain pondéral, une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, une réduction du sodium et des chlorures sériques, ainsi qu'une diminution du poids cardiaque moyen. Une très légère nécrose en foyer de la muqueuse fundique de l'estomac a été constatée dans les deux groupes qui avaient reçu les doses les plus élevées. On a noté une plus grande fréquence de basophilie en foyer au niveau des tubules rénaux chez les animaux traités que chez les animaux témoins.
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Tous les animaux traités ont présenté tout au long de l'étude un gain pondéral moyen d'environ 5 % à 25 % inférieur à celui des animaux témoins. Les taux moyens d'azote uréique sanguin ont été généralement deux à trois fois plus élevés chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Les autres paramètres biochimiques sanguins n'ont subi que de très légères modifications. On a constaté une diminution des paramètres érythrocytaires à toutes les doses. Une réduction du poids cardiaque s'est produite à toutes les doses et on a noté une augmentation du poids rénal avec les deux doses les plus élevées. Dans chacun des groupes traités, on a constaté, chez 2 à 5 rats, une minéralisation de la jonction cortico-médullaire dans le rein.

## Toxicité (lisinopril et hydrochlorothiazide) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Chien	2 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril, 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour; Lisinopril/HCTZ 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	<p>On a observé de petites ou de très petites nécroses en foyer de la muqueuse gastrique chez 5 rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Une néphrite chronique et l'une des manifestations premières de cette affection, une basophilie au niveau des tubules rénaux, se sont présentées chez les animaux traités et chez les animaux témoins, mais avec une plus grande fréquence chez les animaux traités.</p> <p>La réduction moyenne de poids chez les chiens qui avaient reçu 30 mg/kg/jour de lisinopril ou 10 ou 30 mg/kg/jour de lisinopril avec de l'hydrochlorothiazide était probablement reliée au traitement. On a constaté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de phosphore aux deux doses les plus élevées de l'association. À ces doses, on a observé une dégénérescence des tubules rénaux, une déplétion lymphoïde secondaire et des lésions gastro-intestinales. À la dose la plus forte, on a constaté une augmentation de l'ALAT (SGPT), des phosphatases alcalines, du potassium et du calcium, ainsi qu'une diminution des chlorures sériques, une nécrose hépatocellulaire et une minéralisation du pilier du cœur.</p>
Chien	14 semaines	5 M + 5 F	Orale	Étude sur la toxicité avec un mois d'interruption avant l'autopsie Lisinopril/HCTZ 0/0, 1/10, 3/10, 10/10 mg/kg/jour	<p>Trois chiens qui avaient reçu des doses de 10/10 mg/kg/jour de lisinopril/hydrochlorothiazide ont présenté des signes physiques attribuables au traitement, soit une baisse de l'activité, une déshydratation et une anorexie. On a observé une augmentation marquée des concentrations sériques d'azote uréique (de 128,4 à 271,5 mg/100 mL), de créatinine (de 5,1 à 11,5 mg/100 mL), et de phosphore (9,2 à &gt; 16,0 mg/100 mL) dans les derniers prélèvements effectués chez trois chiens qui avaient reçu 10/10 mg/kg/jour de l'association lisinopril/HCTZ et qui ont été sacrifiés après 11 ou 18 doses en raison d'un état de santé déficient. Ces chiens présentaient une nécrose des tubules rénaux et une déplétion lymphoïde secondaire, ainsi que des lésions gastro-intestinales. À la dose de 3/10 mg/kg/jour, on a noté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin. Une diminution des concentrations sériques de sodium, de potassium et de chlorure s'est produite à toutes les doses, probablement à cause de l'hydrochlorothiazide.</p>

## Toxicité (lisinopril et hydrochlorothiazide) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Chien	27 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 0,3/1, 1/3, 3/10 mg/kg/jour	Tous les chiens qui avaient reçu des doses de 3/10 mg/kg/jour ont présenté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin et certains ont accusé également une hausse de la créatinine sérique. Cette dose a produit des effets marqués chez l'un des chiens, entraînant une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de la créatinine, du glucose, de l'ASAT (SGOT), de l'ALAT (SGPT), ainsi qu'une diminution des taux de sodium, de chlorures et de potassium sériques. Ce chien a été sacrifié à la cinquième semaine et l'autopsie a révélé une dégénérescence des tubules rénaux, une déplétion lymphoïde secondaire et des lésions gastro-intestinales. À la dose la plus élevée, on a observé une baisse transitoire des paramètres érythrocytaires et une diminution du sodium sérique et, chez les mâles de ce groupe, l'autopsie a montré une légère hypertrophie des tubules proximaux rénaux probablement due à une hypokaliémie. Les seuls changements observés aux doses de 0,3/1 et 1/3 mg/kg/jour ont été une diminution des taux de potassium et de chlorures sériques, ainsi qu'une augmentation des taux d'azote uréique sanguin à la dose de 1/3 mg/kg/jour.

## Tératologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Souris	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Chez les mères, aucune mort ni aucun avortement attribuables au traitement n'ont été constatés. Dans tous les groupes traités, aucun effet attribuable au médicament n'a été observé sur le poids moyen des fœtus vivants, ni sur le nombre des embryons et des fœtus vivants et morts. On a noté une augmentation reliée à la dose dans la fréquence des malformations du squelette. De plus, on a constaté une fréquence accrue de côtes lombaires, une anomalie du squelette, chez les animaux des groupes traités. Toutes les malformations du squelette, à l'exception d'une vertèbre surnuméraire chez un fœtus, se sont produites chez les souris qui n'avaient pas reçu de solution salée et ce, à des fréquences comparables à celles des groupes témoins dans d'autres études; certaines de ces anomalies ont été

## Tératologie (lisinopril et hydrochlorothiazide) (suite)

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Rat	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>observées chez les animaux témoins de cette étude. La répétition de l'expérience n'a fourni aucune preuve d'une relation de cause à effet entre le traitement et les malformations du squelette.</p> <p>Dans le groupe qui avait reçu l'association lisinopril/HCTZ à la dose de 90/10 mg/kg/jour, on a observé une réduction significative (<math>p \leq 0,05</math>) du nombre de fœtus vivants par femelle gravide. Les effets toxiques sur la mère étaient évidents dans tous les groupes traités qui n'avaient pas reçu de solution salée. On a noté une réduction significative (<math>p \leq 0,05</math>) attribuable au traitement, du poids des fœtus vivants dans tous les groupes traités qui n'avaient pas reçu de solution salée. Dans le groupe traité à la dose de 90/10 mg/kg/jour et ayant reçu une solution salée, le poids des fœtus était comparable à celui des fœtus du groupe témoin. Une fréquence accrue de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres dans les groupes ayant reçu des doses de 30/10 et 90/10 mg/kg/jour sans solution salée a été considérée comme le résultat d'un effet toxique sur l'embryon. L'ossification n'a pas été retardée dans les groupes qui avaient reçu des doses de 10/10 mg/kg/jour ou 90/10 mg/kg/jour avec une solution salée.</p>
Rat	4 semaines	20 ou 22 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 30/10, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	<p>Un effet toxique sur le fœtus s'est manifesté, à toutes les doses, par une diminution du poids des fœtus vivants, reliée au traitement et significative sur le plan statistique (<math>p \leq 0,05</math>) dans les groupes recevant 30/10 et 90/10 mg/kg/jour, sans solution salée complémentaire. Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude précédente. Un retard de l'ossification, concordant avec une diminution du poids des fœtus vivants, a été observé à toutes les doses sans solution salée complémentaire. L'effet toxique sur la mère était manifeste dans tous les groupes traités qui n'avaient pas reçu la solution salée.</p>

## Effets mutagènes (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Les résultats d'une série de tests portant sur la recherche d'aberrations chromosomiques et du pouvoir mutagène (épreuve d'Ames, épreuve de mutagenèse sur des cellules de mammifère, analyse *in vitro* par élution alcaline pour la recherche d'une altération de l'ADN, recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamster chinois, recherche *in vivo* d'aberrations chromosomiques dans la moelle osseuse de souris) n'ont mis en évidence aucun effet mutagène attribuable à l'association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL. Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertens* 1985;3:47-53.
2. Beermann B, Groschinsky-Grind M. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12: 297-303.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14: 363-8.
4. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR. Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Therapeutic Research* 1985;37:342-51.
5. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K. Lisinopril: Dose-peak effect relationship in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:533-8.
6. Donohoe JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.
7. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P. Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S69-S71.
8. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril: A preliminary review of its Pharmacokinetics Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure. *Drugs* 1988;35: 646-69.
9. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL. Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:347-55.
10. Rotmensch HH, Vlases PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984;53:116-9.
11. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vassil TC, Biollaz J, Brunner HR, Schelling JL. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:357-62.

[www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com)



**MERCK FROSST**

*Découvrir toujours plus.*

*Vivre toujours mieux.*

**MERCK FROSST CANADA LTÉE**  
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA