

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **PRINZIDE®**

(comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

comprimés à 10 mg/12,5 mg et à 20 mg/12,5 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

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

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada

Date de révision :
Le 13 juin 2013

Numéro de la demande : 163333

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

 PRINZIDE®

(comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

comprimés à 10 mg/12,5 mg et à 20 mg/12,5 mg

CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

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

MODE D'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'ECA 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 rétrocontrôle 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 minimes (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 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'ECA 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 % à 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 de 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^e 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 ajustée selon les besoins du patient. Si la teneur des principes actifs de l'association médicamenteuse correspond à la dose optimale déterminée par ajustement individuel, l'administration de PRINZIDE[®] pourra se révéler plus commode pour la conduite du traitement. Si un ajustement 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'ECA; 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.

Chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le composant lisinopril de PRINZIDE[®], avec un médicament contenant de l'aliskiren est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE, Double inhibition du système rénine-angiotensine, PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et Interactions médicamenteuses, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés au cours de la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité foétales. 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

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.

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Il existe des données indiquant que l'administration d'inhibiteurs de l'ECA, tels que le composant lisinopril de PRINZIDE[®], ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) en association avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). En conséquence, l'utilisation de PRINZIDE[®] en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le composant lisinopril de PRINZIDE[®], avec d'autres inhibiteurs du système rénine-angiotensine, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskiren, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Neutropénie/agranulocytose

Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées après la prise d'inhibiteurs de l'ECA. 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 EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la plupart des cas, un retour aux valeurs normales a suivi l'interruption du traitement.

Si, au cours d'un traitement avec PRINZIDE[®], le patient éprouve un symptôme inexplicé (voir RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU 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[®].

Aucune étude appropriée n'a été menée chez des patients atteints d'une cirrhose ou de toute autre affection hépatique. PRINZIDE[®] 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.

Troubles ophtalmiques

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé : L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. En l'absence de traitement, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vision. Le principal traitement consiste à cesser l'administration de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient être notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

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. Le traitement avec PRINZIDE® 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.

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^e au 15^e 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^e au 17^e jour de gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15^e jour de gestation au 21^e jour du post-partum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du post-partum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21^e 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'ECA (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.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant lisinopril de PRINZIDE[®], ou d'ARA en association avec des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) [voir CONTRE-INDICATIONS et Interactions médicamenteuses, Double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren].

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 hypomagnésiémie 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 effets indésirables 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, l'ajustement 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-aphérèse

Dans de rares cas, les patients recevant des inhibiteurs de l'ECA lors d'une LDL-aphérèse (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 aphérèse.

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

Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau ci-dessous sont présentés en fonction des cas rapportés ou des études liés aux interactions médicamenteuses, ou des interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité de l'interaction prévue (c.-à-d. les interactions qui sont contre-indiquées).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Agents augmentant le taux de potassium sérique		L'utilisation concomitante de PRINZIDE® et de diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spironolactone, triamtérène, amiloride), de suppléments potassiques ou de succédanés du sel contenant du potassium peut entraîner une augmentation du taux de potassium sérique.	Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, les diurétiques d'épargne potassique ou les suppléments potassiques ne devraient être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée, avec prudence, et en effectuant des mesures répétées du taux de potassium sérique, car ils peuvent provoquer une augmentation importante de cette valeur, particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Si l'administration concomitante de ces produits avec PRINZIDE® est jugée appropriée, la prudence et la réalisation de mesures répétées du taux de potassium sérique s'imposent. Les substituts de sel contenant du potassium doivent aussi être utilisés avec prudence.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Agents qui influent sur l'activité du système nerveux sympathique		Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex., 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.	
Agents qui provoquent la libération de rénine		L'effet antihypertensif de PRINZIDE® est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques).	
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Ces substances peuvent potentialiser l'hypotension orthostatique.	Il faut éviter toute consommation d'alcool, de barbituriques ou de narcotiques, en particulier à l'instauration du traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique.
Antidiabétiques (p. ex., insuline conventionnelle et antihyperglycémiantes oraux)	ÉC	Une hyperglycémie provoquée par des diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du taux de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	Il faut surveiller la maîtrise de la glycémie, administrer, au besoin, des suppléments de potassium pour maintenir les taux de potassium et ajuster la posologie des médicaments contre le diabète, s'il y a lieu.
Antihypertenseurs	ÉC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'effet des autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthildopa, bêta-bloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
		canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélosuppresseurs.	Chez les patients recevant ce type d'association médicamenteuse, l'état hématologique doit faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie des agents cytotoxiques peut s'avérer nécessaire.
Résines fixatrices des acides biliaires (p. ex., résines comme la cholestyramine et le colestipol)	ÉC	L'absorption de l'hydrochlorothiazide est réduite en présence de résines anioniques. Une dose unique de cholestyramine ou de colestipol se lie à l'hydrochlorothiazide et réduit jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement, de son absorption gastro-intestinale.	Il faut administrer le diurétique thiazidique deux à quatre heures avant ou six heures après l'administration de la résine fixatrice des acides biliaires. L'ordre selon lequel les médicaments sont administrés doit être maintenu. Il faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion rénale et augmenter la libération osseuse du calcium.	Il faut surveiller le taux de calcium sérique, en particulier avec l'administration concomitante de fortes doses de suppléments de calcium. Une réduction de la dose des suppléments de calcium ou de vitamine D, ou encore l'abandon de ces suppléments, peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. À employer

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
		significative. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Leur administration avec des diurétiques thiazidiques intensifie la déplétion électrolytique, notamment l'hypokaliémie.	Il faut surveiller le taux de potassium sérique et ajuster la posologie des médicaments, au besoin.
Digoxine	ÉC	Les troubles électrolytiques provoqués par les diurétiques thiazidiques, soit l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut causer des événements arythmiques fatals.	On doit user de prudence lorsqu'on administre l'hydrochlorothiazide et la digoxine conjointement. Les taux d'électrolytes et de digoxine doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Des suppléments potassiques ou un ajustement de la posologie de la digoxine ou du diurétique thiazidique peuvent être nécessaires, au besoin.
Diurétiques	ÉC	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'instauration du traitement avec le 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 moyen du lisinopril.
Médicaments agissant sur la motilité gastro-intestinale, c.-à-d., les agents anticholinergiques comme l'atropine, et les agents procinétiques comme le métoclopramide et la dompéridone	ÉC, T	Les agents anticholinergiques peuvent accroître la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les agents procinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un ajustement de la posologie des diurétiques thiazidiques peut s'avérer nécessaire.
Double inhibition du système rénine-		La double inhibition du système rénine-angiotensine au moyen	Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE, Double

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
angiotensine au moyen d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren		d'inhibiteurs de l'ECA, d'ARA ou de médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou présentant une insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, car ce type de traitement a été associé à une hausse des cas d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	inhibition du système rénine-angiotensine et PRÉCAUTIONS.
Or		De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) 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.	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut accroître l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un ajustement de la posologie des médicaments contre la goutte peut s'avérer nécessaire.
Lithium	ÉC	Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et sont associés à un risque élevé de toxicité au lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2	ÉC	<p>L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif du lisinopril.</p> <p>Chez certains patients présentant une dysfonction rénale (p. ex., patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) traités au moyen d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut entraîner une détérioration additionnelle de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, généralement réversibles, ont également été rapportés. Par conséquent, on doit user de prudence lorsqu'on administre conjointement de tels médicaments dans cette population de patients.</p> <p>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 ou des antagonistes</p>	Si un traitement d'association est nécessaire, la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
		<p>des récepteurs de l'angiotensine II peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.</p> <p>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.</p>	
Amines pressives (p. ex., la norépinéphrine)		En présence de diurétiques thiazidiques, il existe une diminution possible des effets des amines vasopressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [p. ex., citalopram, escitalopram, sertraline]	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut accroître l'hyponatrémie.	Il faut surveiller les taux de sodium sérique. À employer avec prudence.
Myéloreaxants de la famille du curare (p. ex., tubocurare)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la réponse à certains myéloreaxants, comme les dérivés du curare.	
Topiramate	ÉC	Hypokaliémie additionnelle. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître les concentrations sériques de topiramate.	Il faut surveiller les taux de potassium et de topiramate sériques. L'administration de suppléments de potassium ou un ajustement de la posologie du topiramate peut s'avérer nécessaire, au besoin.

Légende : C = étude de cas; ÉCR = étude de cohorte rétrospective; ÉC = étude clinique; T = étude théorique

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU 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 (p. ex., 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 inexplicé 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des études cliniques menées auprès de 930 patients hypertendus, dont 100 ont été traités pendant 50 semaines ou plus, les effets indésirables les plus graves ont été des syncopes (0,8 %) et de l'hypotension (1,9 %). Les effets indésirables les plus fréquents 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 d'effets indésirables, principalement des étourdissements, de la toux, de la fatigue et des crampes musculaires.

Les effets indésirables qui sont survenus au cours des études cliniques ou après la commercialisation du produit sont les mêmes que ceux qui ont été précédemment rapportés avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux médicaments ont été utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

Les effets indésirables qui se sont manifestés lors d'études cliniques contrôlées chez des patients hypertendus traités avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide sont énumérés dans le tableau ci-dessous.

	LISINOPRIL (2 633 PATIENTS)	LISINOPRIL PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE (930 PATIENTS)
RÉACTIONS CARDIOVASCULAIRES		
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 %
RÉACTIONS GASTRO-INTESTINALES		
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 %
Flatulences	0,3 %	0,2 %
Douleur abdominale	1,4 %	0,9 %
Sécheresse de la bouche	0,5 %	0,2 %
RÉACTIONS DU SYSTÈME NERVEUX		
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 %
RÉACTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES		
Toux	3,0 %	3,9 %
Dyspnée	0,4 %	0,4 %
Infection des voies respiratoires supérieures	2,1 %	2,2 %

	LISINOPRIL (2 633 PATIENTS)	LISINOPRIL PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE (930 PATIENTS)
RÉACTIONS DERMATOLOGIQUES		
Éruptions cutanées	1,0 %	1,2 %
Prurit	0,5 %	0,4 %
Rougeur	0,3 %	0,8 %
Œdème angioneurotique	0,1 %	- *
RÉACTIONS DE L'APPAREIL MUSCULOSQUELETTIQUE		
Crampes musculaires	0,5 %	2,0 %
Lombalgie	0,5 %	0,8 %
Douleur à l'épaule	0,2 %	0,5 %
AUTRES RÉACTIONS		
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.

Effets indésirables rapportés 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

Pseudolymphome cutané

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'ECA, y compris le lisinopril.

On a rapporté des cas de pancréatite.

Réactions endocriniennes

Syndrome d'antidiurèse inappropriée

Aucun autre effet indésirable n'a été rapporté avec PRINZIDE® qui n'avait pas déjà été signalé 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être ajustée 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 ajustant 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 conformément aux explications 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 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 ajustée 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 ajustée 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).

Ajustement de la posologie dans l'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 30 mL/min, on doit procéder à l'ajustement 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

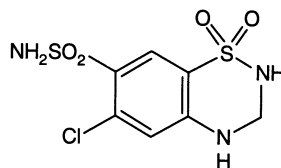
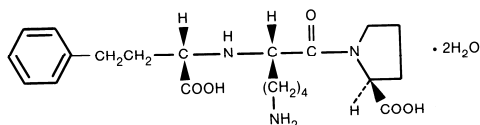
hydrochlorothiazide

Noms chimiques

dihydrate de (S)-1-[N²-
(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

C₂₁H₃₁N₃O₅ · 2H₂O

C₇H₈ClN₃O₄S₂

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 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.

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

PHARMACOLOGIE

Lisinopril

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
MÉCANISME D'ACTION					
Inhibition <i>in vitro</i> de l'activité de l'ECA*	Plasma de porc		<i>In vitro</i>		IC ₅₀ = 1,7 ± 0,5 nM
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>In vitro</i>		AC ₅₀ = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rats mâles Sprague/Dawley	8	IV		ID ₅₀ = 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	IV	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	IV	1-30 µg/kg	ID ₅₀ = 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 heures

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

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

Lisinopril (suite)

Étude	Espèce/lignée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
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 ^{II} = 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.
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 antihypertensif 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 IV	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.

^{II} HCTZ = hydrochlorothiazide

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 DL₅₀

Espèces	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (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 ^a	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.
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 ^e au 4 ^e jour après le traitement.

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

Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) [suite]

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
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 %).
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	IV	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.

Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) [suite]

Espèces	Durée de l'étude	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
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	Sur les 16 chiens qui avaient reçu 100 mg, 8 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.
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 ^e au 15 ^e 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 ^e au 17 ^e 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 ^e semaine du post-partum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 ^e 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 ^e 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 ^e au 18 ^e 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 astragalienne 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.
Lapin (New Zealand)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e 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 postnatal (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 ^e 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 ratons F1 (3 % à 8 % vs 1 % dans le groupe témoin), du 1 ^{er} au 7 ^e 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 ratons 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 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % vs 0 % dans le groupe témoin) chez les ratons du 2 ^e au 7 ^e jour du post-partum. Au 21 ^e jour du post-partum, on a observé une diminution du poids des ratons (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 postnatal.

Génotoxicité (lisinopril)

Étude	Épreuves	Posologie	Résultats
Pouvoir mutagène			
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
Altération de l'ADN			
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
Évaluation chromosomique			
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 cancérogènes (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	Aucun signe d'activité cancérogène 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	Aucun signe d'activité cancérogène 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 ^e 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. 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.

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	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 liée 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.
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	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 > 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.
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 ^e au 15 ^e 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 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.
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 ^e au 17 ^e jour de gestation	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 ($p \leq 0,05$) 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 ($p \leq 0,05$) 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.
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 ^e au 17 ^e jour de gestation	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 ($p \leq 0,05$), 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.

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.

RÉFÉRENCES

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 Ther Res* 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):31-4.
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, Vlasses 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PRINZIDE®

(comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre PRINZIDE® et chaque fois que vous renouvelez la prescription. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PRINZIDE®. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien et demandez-leur s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de PRINZIDE®.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

PRINZIDE® abaisse la tension artérielle.

Les effets de ce médicament

PRINZIDE® est une combinaison de deux médicaments, soit le lisinopril et l'hydrochlorothiazide :

- le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître facilement les inhibiteurs de l'ECA dont le nom se termine en « PRIL ». Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- l'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui élimine l'eau), soit un médicament qui augmente la fréquence des mictions. Cela permet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre PRINZIDE® régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre PRINZIDE® dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au lisinopril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament;
- vous êtes allergique à tout dérivé des sulfamides; la plupart d'entre eux contiennent un ingrédient médicamenteux se terminant en « MIDE »;

- vous avez eu une réaction allergique (œdème angioneurotique) avec un gonflement des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ou une difficulté soudaine à respirer ou à avaler à la prise de tout inhibiteur de l'ECA, ou sans cause apparente. Si c'est le cas, assurez-vous d'en aviser votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème angioneurotique héréditaire : il existe un risque accru de réaction allergique héréditaire. Ce type de réaction est déclenché par différents facteurs, dont une chirurgie, la grippe ou des interventions dentaires;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de PRINZIDE® pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé;
- vous allaitez. PRINZIDE® est excrété dans le lait maternel.
- vous prenez déjà un médicament contenant de l'aliskiren (comme Rasilez) pour abaisser votre tension artérielle et vous souffrez de diabète ou de maladie du rein.

Les ingrédients médicinaux

lisinopril et hydrochlorothiazide

Les ingrédients non médicinaux

fécule 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 contiennent de l'oxyde de fer.

Les formes posologiques

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes –

Grossesse

PRINZIDE® ne doit pas être administré 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, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

AVANT d'utiliser **PRINZIDE®**, vous devez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, comme Rasilez, et qui sert à abaisser la tension artérielle. Il n'est pas recommandé de prendre ce médicament avec **PRINZIDE®**;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître facilement les ARA, car leur nom se termine en « **SARTAN** »;
- vous êtes allergique à tous les médicaments pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline;
- vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre les piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve du cœur;
- vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous souffrez de diabète ou d'une maladie hépatique ou rénale;
- vous souffrez de lupus ou de la goutte;
- vous êtes sous dialyse;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de transpiration, de diarrhée ou de vomissements excessifs;
- vous consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau);
- vous suivez un régime à faible teneur en sodium;
- vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous êtes âgé de moins de 18 ans.

L'hydrochlorothiazide, un ingrédient de PRINZIDE®, peut causer des troubles oculaires d'apparition subite :

- **Myopie** : perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite.
- **Glaucome** : hausse de la pression oculaire, douleur oculaire. En l'absence de traitement, il peut causer la perte permanente de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à **PRINZIDE®**, et ils peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement.

Pendant votre traitement avec **PRINZIDE®**, vous pouvez devenir sensible au soleil. Vous devez réduire au minimum votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous connaissiez votre réaction au traitement.

Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, assurez-vous de dire au médecin ou au dentiste que vous prenez **PRINZIDE®**.

Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine : Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une

attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à **PRINZIDE®**. Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec **PRINZIDE®** sont possibles. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants sont susceptibles d'interagir avec **PRINZIDE®** :

- alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments puissants contre la douleur). Ils peuvent causer une baisse de la tension artérielle et des étourdissements en vous levant d'une position couchée ou assise;
- amphotéricine B, un antifongique;
- médicaments contre le cancer, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate;
- antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux;
- résines fixatrices d'acides biliaires utilisées pour réduire le taux de cholestérol;
- suppléments de calcium ou de vitamine D;
- corticostéroïdes utilisés pour le traitement de la douleur articulaire et de l'enflure;
- digoxine, un médicament pour le cœur;
- médicaments ralentissant ou accélérant la fonction intestinale, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone;
- médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate;
- médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;
- lithium utilisé pour le traitement d'un trouble bipolaire;
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'ibuprofène, le naproxen et le célécoxib;
- médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (médicaments qui éliminent l'eau), les produits contenant de l'aliskiren (p. ex., Rasilez) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Lorsqu'ils sont pris en association avec **PRINZIDE®**, ils peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle;
- myéloreuxants utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez **PRINZIDE**[®] tel que prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.

PRINZIDE[®] peut être pris avec ou sans aliments. Si **PRINZIDE**[®] cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle chez l'adulte

La posologie de chaque composant doit être personnalisée en fonction du patient.

Dose excessive

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de **PRINZIDE**[®], communiquez immédiatement avec votre médecin, votre infirmière, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose quotidienne, conformez-vous à votre horaire et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Voici certains des effets secondaires possibles :

- difficulté soudaine à respirer ou à avaler;
- gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds;
- risque accru d'œdème angioneurotique associé aux inhibiteurs de l'ECA chez les patients de race noire;
- 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;
- somnolence, fatigue, faiblesse;
- toux sèche, mal de gorge;
- douleur à la poitrine;
- éruption cutanée;
- maux de tête;
- douleur abdominale, maux d'estomac, diminution de l'appétit, constipation;
- symptômes s'apparentant à ceux de la grippe tels que fièvre, malaise, douleur musculaire, éruption cutanée, démangeaisons, douleur abdominale, nausées;
- vomissements, diarrhée, jaunisse, perte d'appétit;
- douleur musculaire;
- impuissance;
- palpitations;
- picotements de la peau.

Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si l'un des effets secondaires ci-dessus devient grave.

PRINZIDE[®] peut modifier les résultats des tests sanguins. Votre médecin décidera du moment où effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez une assistance médicale d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Faible tension artérielle : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peuvent survenir en se levant d'une position couchée ou assise.	√		
	Diminution ou augmentation des taux de potassium dans le sang : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général.		√	
Peu fréquents	Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure des lèvres, des yeux, du visage, de la langue ou de la gorge, des mains ou des pieds, difficulté soudaine à respirer ou à avaler.			√
	Troubles rénaux : diminution du nombre de mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		√	
	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez une assistance médicale d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Élévation du taux de sucre dans le sang : besoins fréquents d'uriner, soif et faim.	√		
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, étourdissements, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier.		√	
Rares	Faible nombre de plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse.		√	
	Faible quantité de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.		√	
Très rares	Épidermolyse bulleuse toxique : desquamation grave de la peau, en particulier dans la bouche et les yeux.			√
Fréquence inconnue	Troubles oculaires : – Myopie : perte de la vision de loin ou vision brouillée d'apparition subite. – Glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur oculaire.			√
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
	Inflammation du pancréas : douleur abdominale persistante et s'aggravant en position couchée, nausées, vomissements.		√	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous présentez tout effet indésirable inattendu lors du traitement au moyen de PRINZIDE®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température de 15 °C à 30 °C, dans un flacon hermétiquement clos, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe, et en évitant les endroits humides comme la salle de bain ou la cuisine.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
en remplissant le Formulaire de déclaration de
Canada Vigilance et en le transmettant :

- par télécopieur (numéro sans frais) :
1-866-678-6789, ou
- par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse (IA) 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Vous pouvez aussi signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de PRINZIDE[®] à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) :
1-800-369-3090, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire-Dorval, QC H9R 4P8

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :
<http://www.merck.ca>
ou en communiquant avec Merck Canada Inc. au :
1-800-567-2594

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 13 juin 2013

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

© 2011, 2013, Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc. Tous droits réservés.

