

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P)

(lisinopril sous forme de lisinopril dihydraté et hydrochlorothiazide)

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

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de préparation :
Le 26 novembre 2010

Date de révision :
Le 21 janvier 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 169889

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P)

(lisinopril sous forme de lisinopril dihydraté et hydrochlorothiazide)

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) réunit l'activité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le lisinopril, et celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du 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 par le lisinopril et un diurétique thiazidique, aucune modification des taux de potassium sérique n'a pu être observée (voir **PRÉCAUTIONS**).

L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. Toutefois, on ignore encore l'importance de cette action sur les effets du traitement par 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 par le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif

se fait sentir en 1 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 9 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'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Hydrochlorothiazide

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

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

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

Pharmacocinétique

Lisinopril

Le pic de concentration sérique du lisinopril est atteint environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'enzyme de conversion de l'angiotensine (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.

Non métabolisé, le lisinopril 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 (65 ans et plus) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées que celles observées chez des volontaires jeunes 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 sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes.

L'élimination du lisinopril chez les patients atteints d'une insuffisance rénale est similaire à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, tant que le taux de filtration glomérulaire est de 30 mL/min ou plus. 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 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 d'association a la même biodisponibilité que les 2 principes actifs administrés simultanément.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est jugée appropriée.

L'administration de LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) exige que l'on tienne compte des risques d'œdème de Quincke (voir **MISES EN GARDE**).

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) n'est pas indiqué pour le traitement initial. Les patients chez qui on instaure un traitement par l'administration concomitante de lisinopril et d'un diurétique risquent de présenter de l'hypotension symptomatique (voir **PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La posologie de chaque agent doit être ajustée individuellement chez un patient donné. S'il y a correspondance entre les doses ainsi déterminées et la dose et la fréquence posologique de cette association fixe, l'emploi de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) peut alors être plus pratique pour traiter le patient. Si la dose doit être ajustée durant le traitement d'entretien, il est alors préférable d'administrer chaque agent séparément.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à l'un des composants de ce produit;
- Antécédents d'œdème de Quincke avec un traitement aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique.

Étant donné que ce produit contient de l'hydrochlorothiazide, il est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'anurie ou qui sont hypersensibles aux 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 (taux de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), l'utilisation concomitante d'un IECA, y compris le composant lisinopril de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), avec un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée (voir **MISES EN GARDE, Inhibition double du système rénine-angiotensine, PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des IECA, des ARA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène**).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

Administrés au cours de la grossesse, les IECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse.

Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez les patients traités par du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide. L'œdème de Quincke, 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 apparaît, on doit interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) et assurer une surveillance appropriée afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant que le patient quitte l'établissement. 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 de Quincke 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 administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'épinéphrine par voie s.c. (0,5 mL en solution de 1:1000) 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 de Quincke au cours d'un traitement avec un IECA 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 de Quincke sans relation avec un traitement aux IECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du 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, TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) ne devrait pas être utilisé pour instaurer un traitement ni dans les cas où l'on doit modifier la posologie. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque congestive grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à 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 et/ou de l'hydrochlorothiazide, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également aux 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, un soluté physiologique en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire ne représente pas nécessairement une contre-indication à la prise de nouvelles doses de lisinopril; le traitement peut être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par une augmentation de la volémie. Cependant, on doit considérer une réduction de la dose de lisinopril ou de la posologie des diurétiques administrés en concomitance.

Inhibition double du système rénine-angiotensine

Il a été démontré que l'administration concomitante d'un IECA, y compris le composant lisinopril de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**). De plus, l'administration concomitante d'un IECA, y compris le composant lisinopril de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), et d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine, tels que les ARA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Neutropénie/agranulocytose

Une agranulocytose et une aplasie médullaire ont été signalées avec la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On a signalé 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 2 constantes simultanément, se sont produites 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), le patient éprouve un symptôme inexpliqué (voir Renseignements destinés aux patients), 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P).

Aucune étude adéquate n'ayant été menée auprès de patients atteints de cirrhose ou de toute dysfonction hépatique, il faut être très prudent lorsqu'on utilise TEVA-LISINOPRIL /HCTZ (TYPE P) chez des patients atteints de troubles hépatiques préexistants. On veillera en outre à obtenir un bilan hépatique initial complet avant d'administrer le médicament, après quoi on surveillera de près la réponse du patient au traitement ainsi que les effets métaboliques de l'agent.

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'hépatopathie évolutive, car une altération même mineure de l'équilibre hydro-électrolytique peut précipiter 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.

Ophtalmologie

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. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue. 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 IECA, lorsqu'ils sont administrés aux femmes enceintes, peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales ou néonatales. Le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) doit être interrompu le plus tôt possible après un diagnostic de grossesse.

L'utilisation d'IECA durant le deuxième ou le troisième trimestre de la grossesse a été associée à une morbidité fœtale et néonatale comprenant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible ainsi que le décès. Des cas d'oligoamnios, probablement dus à une malformation rénale du fœtus, ont également été signalés, causent de contracture des membres, de déformation craniofaciale et d'hypoplasie pulmonaire.

L'administration du médicament pendant le premier trimestre de la grossesse a également donné lieu à des cas de naissance prématurée, de persistance du canal artériel et autres malformations cardiaques, ainsi qu'à certaines malformations d'ordre neurologique.

On doit surveiller étroitement l'état des nouveau-nés qui ont été exposés *in utero* aux IECA, afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut veiller à maintenir une tension artérielle et une irrigation rénale adéquates. L'exsanguino-transfusion ou la dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension ou l'insuffisance rénale; l'expérience que l'on a de ces procédés est toutefois limitée et n'a pas été associée à des bienfaits cliniques importants.

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 exsanguinotransfusion, bien que ce procédé n'ait pas encore été expérimenté.

Données chez l'animal

On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril atteignant 1000 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 1000 mg/kg avec l'addition d'une solution saline. 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 postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jour du postpartum 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 saline 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 saline complémentaire. L'administration d'une solution saline complémentaire (un soluté physiologique plutôt que l'eau du robinet) visait à éliminer les effets toxiques du produit chez la mère afin de faciliter l'évaluation des effets tératogènes susceptibles de se produire aux doses les plus élevées. Le lapin s'est révélé extrêmement sensible aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril et énalapril); l'effet toxique de ces médicaments sur le fœtus et sur la mère était manifeste à des doses égales ou inférieures à la dose thérapeutique recommandée chez l'humain.

La toxicité embryonnaire du lisinopril 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 i.v. 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'IECA a été signalée dans le lait maternel humain. L'utilisation des IECA n'est donc 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 congestive 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'IECA – y compris le composant lisinopril de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) – ou d'ARA en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Inhibition double du système rénine-angiotensine par des IECA, des ARA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène**).

Le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 $>5,7 \text{ mEq/L}$) 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'interruption du traitement à cause d'une hyperkaliémie ne s'est pas avérée nécessaire. 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, voire ces deux produits à la fois (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents augmentant le potassium sérique**).

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

Si l'administration concomitante de ces produits et de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 signalées 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 signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après le retrait du TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) ou la diminution de la dose.

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

Gériatrie

En règle générale, l'effet du traitement sur la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de lisinopril. Toutefois, les résultats d'études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps sont deux fois plus importantes chez les personnes âgées; de sorte que, chez ces patients, l'ajustement posologique chez ce groupe d'âge devra donc être effectué avec précaution.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) n'ont pas encore été établies chez les enfants.

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

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients hémodialysés au moyen d'un dispositif muni de membranes à haute perméabilité (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) et traités conjointement avec un IECA. La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème de Quincke, 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 IECA 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'IECA avant chaque aphérèse.

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

On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes soutenues menaçant le pronostic vital chez des patients traités avec des IECA 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'IECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues lors d'une nouvelle exposition effectuée par inadvertance.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Les médicaments mentionnés dans ce tableau proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou d'études, ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique		L'utilisation concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamterène, 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 atteints d'insuffisance rénale. Si l'administration concomitante de ces produits avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) est jugée appropriée, la prudence et un suivi fréquent du taux de potassium sérique s'imposent. Les succédanés du sel contenant du potassium doivent également être utilisés avec prudence.
Agents qui agissent 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 circonspection. Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui du lisinopril.	
Agents qui provoquent la libération de rénine		L'effet antihypertensif de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).	
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Potentialisation possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, surtout au début du

			traitement.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiants oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux de potassium sérique adéquat et ajuster la dose des antidiabétiques, si nécessaire.
Antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, antagonistes des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).	
Agents antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et en potentialiser les effets myélosuppresseurs.	Les paramètres hématologiques devraient être surveillés de près chez les patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol)	EC	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 en réduit l'absorption gastro-intestinale jusqu'à 85 % et 43 %, respectivement.	Administrer le diurétique thiazidique 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.	Surveiller la concentration sérique de calcium, surtout lors de l'administration concomitante de suppléments renfermant de fortes doses de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie significative sur le plan clinique. L'administration concomitante d'un diurétique thiazidique et de carbamazépine peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes et hormone	T	Possibilité de déplétion électrolytique accrue,	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des

adrénocorticoïde (ACTH)		particulièrement l'hypokaliémie.	médicaments au besoin.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques associés aux diurétiques thiazidiques (p. ex. hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut donner lieu à des manifestations arythmiques mortelles.	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine doit se faire avec prudence. Surveiller de près les concentrations d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique au besoin.
Diurétiques	EC	Une réduction excessive de la tension artérielle peut parfois être observée après le début du traitement par le telmisartan chez les patients qui prennent des diurétiques, et plus particulièrement chez ceux qui en prennent depuis peu.	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 qui ont un effet sur la motilité gastrointestinale (p. ex. anticholinergiques tels que l'atropine et procinétiques tels que la métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	Les anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison d'une diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. À l'inverse, les procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose du diurétique thiazidique.
Inhibition double du système rénine-angiotensine par des IECA, des ARA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène		L'inhibition double du système rénine-angiotensine par des IECA, des ARA ou des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, et n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine
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 IECA en concomitance, y compris le lisinopril.	
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCT	L'hyperuricémie associée aux diurétiques thiazidiques peut compliquer la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Lithium		Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui est associé à un risque important d'effets toxiques du lithium.	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de lithium n'est généralement pas recommandée.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2	EC	L'administration concomitante d'un AINS, y compris un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2), peut diminuer l'effet antihypertensif du lisinopril. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (p. ex. patients âgés ou présentant une hypovolémie, y compris ceux qui prennent des diurétiques) traités au moyen d'AINS, l'administration concomitante d'un IECA 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 une telle association médicamenteuse chez cette population de patients. L'administration concomitante d'un AINS, y compris un inhibiteur sélectif de la COX-2, peut diminuer l'effet des diurétiques et d'autres	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.

		<p>antihypertenseurs. Par conséquent, l'effet antihypertensif des IECA ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peut être atténué par les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2.</p> <p>Lorsqu'on administre simultanément TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) et des AINS, on doit soumettre le patient à une étroite surveillance médicale pour vérifier si l'on obtient l'effet antihypertenseur souhaité.</p>	
Amines pressives (p. ex. la norépinéphrine)		En présence de diurétiques thiazidiques, diminution possible des effets des amines pressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS; p. ex. citalopram, escitalopram et sertraline)	T, C	L'administration concomitante d'ISRS et de diurétiques thiazidiques peut accentuer l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares (p. ex. tubocurarine)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Le diurétique thiazidique peut causer une augmentation de la concentration sérique de topiramate.	Surveiller la concentration sérique de potassium et de topiramate. Il pourrait être nécessaire d'administrer des suppléments de potassium ou d'ajuster la dose de topiramate.

Légende : C = cas; EC = essai clinique; ÉCT = étude cas-témoin; T = théorique

RENSEIGNEMENTS À COMMUNIQUER AUX PATIENTS

Œdème de Quincke

Un œdème de Quincke, y compris un œdème du larynx, peut se produire durant le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P). On doit avertir les patients de cette réaction et leur conseiller de rapporter immédiatement tout signe ou symptôme pouvant faire soupçonner un œdème de Quincke (gonflement du visage, des extrémités, 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 avertir les patients de cesser la prise du médicament dans les cas de syncope, jusqu'à ce qu'ils aient consulté leur médecin traitant.

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

Neutropénie

Il faut avertir les patients de signaler sans tarder toute manifestation d'infection (p. ex. des maux de gorge ou de la fièvre) qui pourrait indiquer 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. Ces symptômes comprennent 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 des sels diététiques contenant du potassium sans avoir consulté leur médecin.

Grossesse

Étant donné que l'utilisation des IECA 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 de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) et d'avertir leur médecin dès qu'elles deviennent enceintes.

Allaitement

Étant donné qu'il est possible que TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) passe dans le lait maternel, on devrait prévenir les patientes de ne pas allaiter lors du traitement par ce médicament.

Remarque : Comme dans le cas de nombreux autres médicaments, les renseignements fournis aux patients qui prennent du TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) sont nécessaires. Ils ont pour but de permettre au patient 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 fréquentes sur le plan clinique ont été des étourdissements (7,5 %), des céphalées (5,2 %), de la toux (3,9 %), de la fatigue (3,7 %) et des troubles orthostatiques (3,2 %).

Le traitement a dû être interrompu chez 4,4 % des patients à la suite 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 celles qui ont été précédemment signalées avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide lorsque ces deux médicaments ont été utilisés séparément pour le traitement de l'hypertension.

**Fréquence des effets indésirables chez les patients traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide
dans des études cliniques contrôlées**

	Lisinopril (2633 patients) %	Lisinopril plus hydrochlorothiazide (930 patients) %
Effets 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
Effets gastro-intestinaux		
Diarrhée	1,8	2,5
Nausées	1,9	2,2
Vomissements	1,1	1,4
Dyspepsie	0,5	1,3
Anorexie	0,4	0,2
Constipation	0,2	0,3
Flatulence	0,3	0,2
Douleur abdominale	1,4	0,9
Sécheresse de la bouche	0,5	0,2
Effets sur le 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
Effets sur les voies respiratoires		
Toux	3,0	3,9
Dyspnée	0,4	0,4
Infections des voies respiratoires	2,1	2,2
Effets dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,0	1,2
Prurit	0,5	0,4
Bouffées vasomotrices	0,3	0,8
Œdème de Quincke	0,1	-*
Effets musculosquelettiques		
Crampes musculaires	0,5	2,0
Lombalgie	0,5	0,8
Douleur à l'épaule	0,2	0,5
Autres effets		
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 lisinopril et hydrochlorothiazide (Effets signalés seulement après la commercialisation du produit).

Résultats des épreuves 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 par du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide. Des augmentations plus marquées ont été également signalées, 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 hématocrite : On a observé fréquemment une légère diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite (baisse moyenne d'environ 0,5 g/100 mL et 1,5 vol/100 mL respectivement) chez des patients hypertendus traités par du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide; 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.

Quoique rarement, une anémie hémolytique a été signalée.

Des IECA, 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 signalé 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 2 constantes à la fois.

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

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

Effets cardiovasculaires : infarctus du myocarde ou accident cérébrovasculaire probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir **MISES EN GARDE**), tachycardie.

Effets dermatologiques : alopecie, urticaire, prurit, diaphorèse.

Réactions cutanées graves : érythème polymorphe, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pseudolymphome cutané.

Effets gastro-intestinaux : douleur abdominale et indigestion, sécheresse buccale, pancréatite, vomissements.

Effets hématologiques : anémie hémolytique.

Effets hépatiques : troubles de la fonction hépatique, hépatite, ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux), insuffisance hépatique.

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

Effets sur le système nerveux : troubles de l'humeur, confusion mentale, paresthésie, vertiges.

Effets sur les voies respiratoires : bronchospasme, rhinite, sinusite.

Autres réactions sensorielles : troubles du goût.

Effets sur l'appareil génito-urinaire : urémie, oligurie/anurie, troubles de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, impuissance.

On a signalé 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.

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide (**Effets signalés seulement après la commercialisation du médicament**)

On a signalé un œdème de Quincke touchant le visage, les extrémités, les lèvres, la langue, la glotte ou le larynx, ou les deux à la fois (voir **MISES EN GARDE**).

Quoique très rarement, des cas d'œdème de Quincke intestinal ont été signalés avec l'emploi d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril.

On a signalé des cas de pancréatite.

Effets endocriniens : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Aucun autre effet indésirable n'a été signalé avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide qui n'ait pas déjà été rapporté avec le lisinopril ou l'hydrochlorothiazide administrés séparément.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Il n'existe pas de données précises en ce qui concerne le traitement d'un surdosage avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide. Il s'agit d'instaurer un traitement d'appoint axé sur la suppression des symptômes. Par ailleurs, il faut interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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'un soluté physiologique salin. 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 présumé, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie doit être individualisée. L'association fixe ne doit pas être utilisée pour le traitement initial. La dose de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) (lisinopril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée en fonction de l'ajustement posologique de chacun des agents séparément.

Une fois que la posologie individuelle de chaque agent a été déterminée (voir ci-dessous), on peut substituer à ces 2 médicaments TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) à raison de 1 comprimé à 10 mg/12,5 mg, ou encore 1 ou 2 comprimés à 20 mg/12,5 mg ou à 20 mg/25 mg 1 fois/jour, dans les cas où l'association fixe correspond à la dose déterminée pour chaque composant (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **MISES EN GARDE**).

Règle générale, il n'est pas nécessaire d'administrer plus de 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour, en particulier lorsque ce diurétique est associé à un antihypertenseur.

La dose initiale habituellement recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg de lisinopril, 1 fois/jour. La posologie doit être ajustée en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg/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/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/jour. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de lisinopril administré 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 peut être possible de réduire la dose de lisinopril.

Patients traités par un diurétique

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 2 à 3 jours avant d'entreprendre le traitement avec le lisinopril afin de réduire les risques d'hypotension (voir **MISES EN GARDE**). La posologie du lisinopril devrait être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle. S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen du lisinopril seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril et garder le patient sous surveillance médicale pendant au moins 2 heures, puis pendant 1 heure de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir **MISES EN GARDE**, **PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Réglage de la posologie en présence d'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est >30 mL/min, on doit procéder au réglage posologique habituel des 2 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 à 5 mg/jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à la maîtrise de la tension artérielle ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg/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** et **Réactions anaphylactoïdes dues à l'utilisation de membranes à haute perméabilité**).

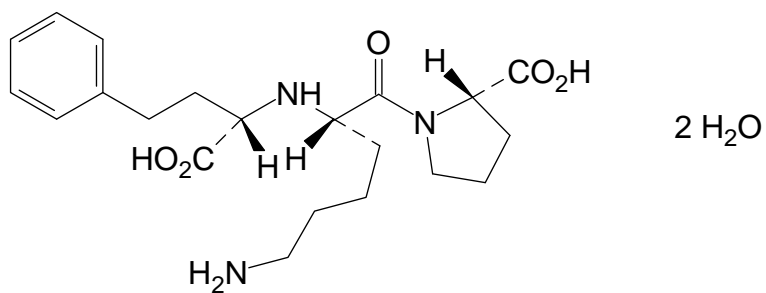
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Lisinopril

Dénomination commune : Lisinopril

Nom chimique : 1-[N²-[(S)-1-carboxy-3-phénylpropyl]-L-lysyl]-L-proline dihydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅·2H₂O

Poids moléculaire : 441,52

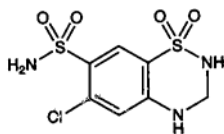
Description : Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline, de couleur blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et quasi insoluble dans l'acétone et l'éthanol.

Substance médicamenteuse : Hydrochlorothiazide

Dénomination commune : Hydrochlorothiazide

Nom chimique : 1. 2*H*-1,2,4-Benzothiadiazidine-7-sulfonamide-6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxyde
2. 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule développée :



Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂

Poids moléculaire : 297,74

Description : L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé faiblement soluble dans l'eau mais qui se dissout entièrement dans les solutions d'hydroxyde de sodium diluées.

COMPOSITION

Les comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) renferment les ingrédients suivants : AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium (comprimés à 10/12,5 mg), amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélifié, mannitol, oxyde de fer jaune (comprimés à 20/12,5 mg et à 20/25 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 20/25 mg), phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) à 10 mg/12.5 mg est bleu, de forme hexagonale, biconvexe et porte l'inscription gravée **N** sur un côté et **10/12.5** sur l'autre côté. Le comprimé renferme 10 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Flacons de 100 et boîtes de 30 en plaquettes alvéolées.

Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) à 20 mg/12.5 mg est jaune, de forme hexagonale, sécable et porte l'inscription gravée **N** sur un côté et **20** et **12.5** de part et d'autre de la rainure horizontale sur l'autre côté. Le comprimé renferme 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Flacons de 100.

Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) à 20 mg/25 mg est de couleur pêche, de forme hexagonale et porte l'inscription gravée **N** sur un côté et **20/25** sur l'autre côté. Le comprimé renferme 20 mg de lisinopril et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Flacons de 100.

ESSAIS CLINIQUES

Les tableaux ci-après présentent une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Lisinopril/Hydrochlorothiazide à 20 mg/12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Prinzide[®] à 20 mg/12,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en trois périodes et six séquences comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique lors de trois traitements administrés à jeun à 35 sujets (de sexe masculin et de sexe féminin) en bonne santé. Un deuxième produit de référence (Zestoretic[®]) a été administré, mais il n'a pas été inclus dans l'analyse statistique des tableaux ci-dessous.

Lisinopril (1 x 20 mg /12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
⁺ Paramètre	* TEVA- LISINOPRIL/HCTZ 20 mg / 12,5 mg	^s Prinzide [®] 20 mg / 12,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.)	^a Rapport des moyennes géométriques (%)	^a IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1351,09 1443,99 (38)	1424,94 1527,96 (37)	94,82	89,16 – 100,83
C _{max} (ng/mL)	92,70 100,30 (40)	98,18 106,45 (40)	94,41	88,06 – 101,22
t _{max} [§] (h)	6,01 (20)	6,04 (20)		

* Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ à 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

^s Les comprimés Prinzide[®] à 20 mg / 12,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

^a Estimés par la méthode des moindres carrés.

⁺ En raison de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible d'obtenir de valeurs significatives de l'ASC₁ et de la t_{1/2}.

Hydrochlorothiazide (1 x 20 mg / 12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	* TEVA-LISINOPRIL/HCTZ 20 mg / 12,5 mg	^s Prinzide [®] 20 mg / 12,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.)	^a Rapport des moyennes géométriques (%)	^a IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	752,046 776,753 (27)	755,711 787,998 (30)	99,52	96,27 - 102,87
ASC _{inf} (ng•h/mL)	768,009 793,508 (27)	770,992 804,097 (30)	99,61	96,38 - 102,96
C _{max} (ng/mL)	113,190 118,611 (31)	109,315 115,403 (34)	103,55	97,03 - 110,50
t _{max} [§] (h)	1,83 (32)	2,08 (37)		
t _{1/2} [§] (h)	9,26 (12)	9,05 (12)		

* Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ à 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

^s Les comprimés Prinzide[®] à 20 mg / 12,5 mg (Merck Frosst Canada & Co.) ont été achetés au Canada.

[§] Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

^a Estimés par la méthode des moindres carrés.

Les tableaux ci-après présentent une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Lisinopril/Hydrochlorothiazide à 20 mg/25 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Prinzide® à 20 mg/25 mg (Merck Frosst Canada & Co.), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en trois périodes et six séquences comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique lors de trois traitements administrés à jeun à 36 sujets (de sexe masculin et de sexe féminin) en bonne santé. Un deuxième produit de référence (Zestoretic®) a été administré, mais il n'a pas été inclus dans l'analyse statistique des tableaux ci-dessous.

Lisinopril (1 x 20 mg /25 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
⁺ Paramètre	* TEVA- LISINOPRIL/HCTZ 20 mg / 25 mg	^s Prinzide® 20 mg / 25 mg (Merck Frosst Canada & Co.)	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1350,48 1382,20 (21)	1280,00 1326,72 (28)	105,51	98,10 - 113,47
C _{max} (ng/mL)	93,89 96,73 (24)	87,85 91,94 (31)	106,87	97,89 - 116,68
t _{max} [§] (h)	6,13 (17)	6,46 (18)		

* Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ à 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

^s Les comprimés Prinzide® à 20 mg / 25 mg (Merck Frosst Canada & Co.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

+ En raison de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible d'obtenir de valeurs significatives de l'ASC₁ et de la t_{1/2}.

Hydrochlorothiazide (1 x 20 mg /25 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	* TEVA- LISINOPRIL/HCTZ 20 mg / 25 mg	^s Prinzide® 20 mg / 25 mg (Merck Frosst Canada & Co.)	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1493,462 1523,506 (20)	1412,585 1453,226 (24)	105,73	101,93 - 109,66
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1524,107 1554,848 (20)	1442,378 1483,998 (24)	105,67	101,99 - 109,47
C _{max} (ng/mL)	233,350 241,694 (28)	201,664 212,139 (33)	115,71	108,07 - 123,90
t _{max} [§] (h)	1,92 (50)	2,29 (43)		
t _{1/2} [§] (h)	9,13 (10)	9,23 (11)		

* Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ à 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

^s Les comprimés Prinzide® à 20 mg / 25 mg (Merck Frosst Canada & Co.) ont été achetés au Canada.

§ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

PHARMACOLOGIE

Lisinopril

Étude	Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
MÉCANISME D'ACTION					
Inhibition <i>in vitro</i> 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**	Rat Sprague/Dawley mâle	8	I.V.		ID ₅₀ = 2,3 (1,7-3,1 (µg•kg))
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rat Sprague/Dawley mâle	4	I.V.	3 & 10 µg/kg	Environ 110 min.
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez des rats conscients**	Rat Sprague/Dawley	3-5	P.O.	0,03-3,0 mg/kg	Au moins 360 min.
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez des chiens anesthésiés**	Chien commun	6	I.V.	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**	Chien commun	3	P.O.	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Inhibition pendant 6 à 24 h.
* Mesure de l'inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA dans du plasma de porc au moyen d'un substrat marqué au ¹⁴ C.					
** Inhibition de la réponse vasopressive à la stimulation par l'angiotensine I.					

Étude	Espèce/souche	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Observations
EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE					
Activité antihypertensive chez des chiens atteints d'hypertension rénale (doses uniques)	Chien commun	3	P.O.	0,3 mg/kg avec ou sans hydrochlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril seul : réduction de 5 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales. Lisinopril + HCTZ : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales.
Activité antihypertensive chez des rats soumis à un régime hyposodé (doses uniques)	Rat Sprague/Dawley mâle	5	P.O.	0,03-3,0 mg/kg/j pendant 4 jours	Après 2 heures : réduction de 11 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante pendant 4 jours.
Activité antihypertensive chez des rats souffrant d'hypertension rénovasculaire bilatérale (Grollman) (doses uniques)	Rat Sprague/Dawley mâle	6-7	P.O.	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : réduction d'environ 6 % de la pression systolique moyenne par rapport aux valeurs initiales, avec un effet antihypertensif d'une durée de 24 heures.
Activité antihypertensive, avec ou sans hydrochlorothiazide, chez des rats spontanément hypertendus	Rat spontanément hypertendu	3-6	P.O.	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 l'administration de lisinopril seul : chute la tension artérielle moyenne, passant 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)	Rat spontanément hypertendu	3-9	P.O. & I.V.	0,1-20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312 – 5 mg/kg <i>po</i> . Forte baisse à 20 mg/kg <i>po</i> et à 0,1 mg/kg <i>i.v.</i> ; réduction statistiquement significative presque toujours constatée au moment des observations entre 0,5 et 18 heures.

Lisinopril et hydrochlorothiazide

On a étudié les résultats de l'administration d'une dose de lisinopril *p.o.* de 1,25 mg/kg administrée une fois par jour, seule ou en association avec une dose orale d'hydrochlorothiazide, à des rats spontanément hypertendus pendant trois jours consécutifs. On a noté une baisse de la tension artérielle (méthode du manchon caudal) à chacun des trois jours du traitement, atteignant une normotension de 113 à 116 mmHg le troisième jour, 4 à 8 heures après le traitement d'association.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de la DL₅₀

Espèce	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). Aucun signe de toxicité n'a été noté chez les rats après l'administration orale du médicament. Des diarrhées transitoires et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez les chiens ayant reçu une dose de 6 g/kg. L'administration intraveineuse chez la souris a provoqué de la bradypnée, de l'ataxie, des convulsions cloniques, de l'exophtalmie et des tremblements. Chez le rat, l'administration intrapéritonéale a provoqué de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe de toxicité, ni aucun décès n'ont été constatés chez les rats mâles.

Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : diminution de 2 % à 16 % du gain pondéral et de 12 % à 14 % du poids du cœur chez les femelles.
Rat	3 mois + interruption de 1 mois	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses : augmentation (jusqu'à environ 2 fois) de l'azote uréique du sang et diminution (7 % à 10 %) du poids du cœur chez les femelles. À 10 et 30 mg respectivement : réduction de 11 % et 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 de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux.
Rat	1 an + interruption de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30 90 ^a	À toutes les doses : diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %); augmentation, jusqu'à 4 fois, de l'azote uréique du sang; réduction du sodium sérique (jusqu'à 3 mEq/L en moyenne) et augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne). À 2, 5, 10 et 30 mg : diminution du poids du cœur. À 5, 10 et 30 mg : augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg : hyperbasophilie des tubes rénaux. À 10, 30 et 90 mg : néphrite interstitielle en foyer.
Rat	3 mois + interruption de 1 mois et récupération de 1 mois	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300, 3000	À toutes les doses : diminution de 5 % à 11 % du gain pondéral et augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à environ 3 fois) et des taux de potassium sérique (jusqu'à 0,4 mEq/L en moyenne). À 30, 300 et 3000 mg : augmentation de l'incidence de foyers basophiles niveau des tubes rénaux et de foyers nécrotiques de la muqueuse glandulaire de l'estomac. L'augmentation de l'incidence de foyers basophiles au niveau des tubes rénaux a persisté chez les rats qui avaient reçu 300 et 3000 mg/kg/j.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (dans du soluté physiologique)	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis de prévenir la réduction du gain pondéral et l'élévation de l'azote uréique du sang observées à 30 et à 60 mg. Aux doses de 30 et 60 mg, l'administration de soluté physiologique complémentaire a freiné la diminution du poids du cœur chez les mâles qui avaient reçu 30 mg. L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter les modifications rénales

					relevées dans cette étude aux doses de 30 et 60 mg, et résultant d'un régime hyposodé (dégénérescence des tubes rénaux et basophiles au niveau des tubes rénaux). De légères érosions gastriques et des modifications nécrotiques ont été observées chez 1 ou 2 des 30 rats aux doses de 30 et 60 mg. Ces modifications gastriques n'ont pas été observées chez les rats qui avaient reçu les mêmes doses, mais avec du soluté physiologique en plus; toutefois, en raison de la faible fréquence de cette modification — qui a aussi été observée à l'occasion chez des animaux non traités — le lien entre cette amélioration et l'administration de soluté physiologique est incertain.
Rat	5 jours + récupération de 6 jours	8 M	Orale		On a noté une augmentation de la consommation de soluté physiologique à 2 % pendant le traitement chez les animaux ayant reçu la dose de 5 mg, et du 2 ^e au 4 ^e jour après le traitement chez ceux qui avaient reçu la dose de 300 mg.
^a L'administration du médicament a été interrompue à la 11 ^e semaine, et les rats ont été sacrifiés la 27 ^e semaine.					

Toxicité chronique/subaiguë (lisinopril) (suite)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg : minéralisation du pilier du cœur chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois + interruption de 1 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg : diminution de la concentration d'hémoglobine, chute de l'hématocrite et du nombre de globules rouges chez 2 chiens. Augmentation marquée de l'azote uréique du sang et de la créatinine chez 2 chiens sur 10. L'un de ces chiens a subi une dégénérescence marquée des tubes rénaux et présentait des ulcères sur la langue, les gencives et la muqueuse gastrique au niveau du pylore, attribuables à une urémie. À 30 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (jusqu'à 2 fois en moyenne) et réduction du sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et du chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À 10 et 30 mg : diminution (de 13 % à 15 %) du poids moyen du cœur.
Chien	1 an + interruption de 6 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (d'au moins 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à 2 mEq/L en moyenne) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne) se sont produites à toutes les doses.
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60/90 avec ou sans soluté physiologique	L'administration de soluté physiologique complémentaire a permis d'éviter l'augmentation de l'azote uréique du sang chez des chiens ayant reçu une dose de 60 mg pendant 8 jours, suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	I.V.	60, 90	Une baisse de la tension artérielle et une augmentation de l'azote uréique du sang ont été observées chez des chiens à qui l'on avait administré des doses de 60 ou 90 mg/kg/j. L'administration de soluté physiologique complémentaire (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 0,6 mEq/L en moyenne) et une diminution du chlorure sérique (jusqu'à 0,4 mEq/L en moyenne) tant chez les chiens ayant reçu le soluté physiologique que chez les animaux qui n'en avaient pas reçu.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus : hausse de l'azote uréique du sang, diminution du poids spécifique de l'urine. Hyperplasie des cellules épithéliales des tubes rénaux et décès des animaux. Les chiens décédés présentaient une dilatation des tubes contournés distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet dû à l'action du médicament n'a été observé à la dose de 3 mg.

Toxicité chronique/subaiguë (suite)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observation
Chien	3 mois + récupération de 1 mois (forte dose)	Témoins 5 M + 5 F 3, 10, 30 mg/kg/j 3 M + 3 F 100 mg/kg/j 8 M + 8 F Témoins ayant récupéré 2 M + 2 F 100 mg/kg/j 5 M + 5 F	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'une piètre condition physique. L'un des 6 chiens qui avaient reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état de santé. Une élévation de l'azote uréique du sang et une dilatation des tubes rénaux ont été observées à partir de 10 mg. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium des tubes rénaux est survenue aux deux doses les plus élevées. Ces modifications sont réversibles, car on n'a observé qu'une légère dilatation des tubes rénaux chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de récupération.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 & 13 doses) avec ou sans soluté physiologique)	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 soluté physiologique complémentaire. Les mêmes lésions rénales ont également été observées chez deux lapins qui avaient reçu 6 doses ainsi que du soluté physiologique. Une élévation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium a été observée chez un lapin qui n'avait bu que très peu de soluté physiologique. Une augmentation de ces paramètres a été observée chez des animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique après l'administration de 1, 6 et 13 doses.

Tératologie (lisinopril)

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Souris	25	100, 300, 1000 1000 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la 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 soluté physiologique (aucune hausse de l'azote uréique du sang).
Rat	35	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. 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 soluté physiologique, et à la 6 ^e semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu du soluté physiologique. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 ^e semaine chez les mâles et chez les femelles à la dose de 300 mg, avec ou sans soluté physiologique.
Lapin (New Zealand)	18	0,1, 0,3, 1,0 avec soluté physiologique pour tous les groupes	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la 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, astragale et/ou calcanéum) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. Une incidence élevée de résorptions fœtales a été observée chez une lapine ayant reçu la dose de 1 mg.
Lapin (New Zealand)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon n'a été observé à des doses toxiques pour la mère. L'administration de doses de 0,125 mg et de 0,5 mg a entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de la consommation d'aliments, ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, l'administration de doses de 0,5 mg a produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubes contournés distaux et une dégénérescence des tubes rénaux.

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

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Rat	24 F & 24 M	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	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 la gestation.	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas reçu de soluté physiologique complémentaire, et durant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Aucun effet tératogène ni effet sur la fécondité n'a été observé. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1 (3 % à 8 % par rapport à 1 % dans le groupe témoin), du 1 ^{er} au 7 ^e jour du post-partum dans les groupes ayant reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans soluté physiologique). Diminution du poids moyen des ratons F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) le premier jour du post-partum dans tous les groupes n'ayant pas reçu de soluté physiologique.
Rat	20 F	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % par rapport à 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 des animaux du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans soluté physiologique. Aucun effet n'a été observé chez les groupes qui avaient reçu du soluté physiologique. Le développement post-natal n'a pas été affecté.

Génotoxicité (lisinopril)

Étude	Test	Dose	Résultats
Mutagenèse			
Mutagenèse microbienne avec ou sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2, uvrA	Jusqu'à 2000 µg/boîte de Petri Jusqu'à 10 mg/boîte de Petri	Pouvoir mutagène : négatif
Mutagenèse <i>in vitro</i> de cellules de mammifère V-79, avec ou sans activation métabolique	Cellules pulmonaires du hamster chinois	Jusqu'à 10 mM (4,42 mg/mL)	Pouvoir mutagène : négatif
Altération de l'ADN			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocytes de rat	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction de bris d'ADN monobrin : négatif
Aberrations chromosomiques			
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> , avec ou sans activation métabolique	Cellules ovariennes du hamster chinois	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction d'aberrations chromosomiques : négatif
Recherche d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i>	Cellules de la moelle osseuse de souris mâles	Jusqu'à 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

Carcinogénèse (lisinopril)

Espèce	Durée de l'étude	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Souris CrI:CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F & 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles ayant reçu la dose de 135 mg. On a également observé une augmentation de l'incidence de néphrites chroniques graves chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats CRI:CD (SD) BR	105 semaines	50 F & 50 M	Orale	10, 30 90 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. On a observé une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités par le médicament. Les formations sacculaires 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 ou 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubes rénaux à la fin de l'étude chez les mâles traités par le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une hausse de l'incidence de néphrites chroniques chez les femelles ayant reçu le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, la dose sans effet s'est révélée être celle de 10 mg).

Toxicologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rat	2 semaines	10 M + 10 F	Orale	Lisinopril : 0, 3, 10, 30 mg/kg/j; Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/j	Dans tous les groupes de traitement : diminution du gain pondéral. Diminution des chlorures sériques dans tous les groupes ayant reçu le produit combiné. Augmentation de l'azote uréique du sang dans les groupes ayant reçu le produit combiné en doses moyenne et élevée. Dégénérescence des tubes rénaux et gastrite ou ulcère gastrique chez 1 rat aux doses de 10/10 et de 30/10 mg/kg/j. Également, ulcère gastrique mais absence de lésion rénale chez 1 rat ayant reçu 30/10 mg/kg/j. Diminution du poids moyen du cœur (femelles) dans tous les groupes de traitement par le produit combiné.
Rat	14 semaines	25 M + 25 F	Orale	Étude sur la toxicité, avec autopsie après 1 mois Lisinopril/ Hydrochlorothiazide : 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/j	À toutes les doses : diminution du gain pondéral, augmentation de l'azote uréique du sang, diminution du sodium et des chlorures sériques et diminution du poids moyen du cœur. Très légère nécrose focale de la muqueuse du fundus gastrique à 10/10 et 30/10 mg/kg/j. Incidence de basophilie des tubes rénaux plus élevée chez les animaux traités que chez les témoins.
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/j	Gain pondéral moyen des animaux traités inférieur de 5 % à 25 % à celui des animaux témoins durant toute l'étude. Azote uréique du sang 2 à 3 fois plus élevé en moyenne chez les animaux traités que chez les témoins. Très légère variation des autres paramètres biochimiques du sang. Diminution des paramètres érythrocytaires à toutes les doses. Diminution du poids du cœur à toutes les doses et augmentation du poids des reins à 10/10 et 30/10 mg/kg/j. Minéralisation de la jonction corticomédullaire chez 2 à 5 rats dans tous les groupes de traitement. Petits ou très petits foyers nécrotiques de la muqueuse gastrique chez 5 rats ayant reçu la dose élevée. Néphrite chronique et début de basophilie des tubes rénaux plus fréquents chez les animaux traités que chez les animaux témoins.
Chien	2 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril : 0, 3, 10, 30 mg/kg/j; Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/j	Diminution pondérale probablement associée au traitement chez les chiens ayant reçu le lisinopril à raison de 30 mg/kg/j ou ayant reçu 10 ou 30 mg/kg/j de lisinopril avec de l'hydrochlorothiazide. Augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du phosphore à 10/10 et 30/10 mg/kg/j. Dégénérescence des tubes rénaux, déplétion lymphocytaire secondaire et lésions gastro-intestinales ont

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
					également été observées à ces doses. Augmentation de la SGPT, de la phosphatase alcaline, du potassium et du calcium, diminution des chlorures sériques, nécrose des hépatocytes et minéralisation du muscle papillaire du cœur ont été observées à la dose la plus élevée.
Chien	14 semaines	5 M + 5 F	Orale	Étude sur la toxicité, avec autopsie après 1 mois Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 1/10, 3/10, 10/10 mg/kg/j	Signes physiques attribuables au traitement chez 3 chiens ayant reçu la dose de 10/10 mg/kg/j, entre autres : diminution de l'activité, déshydratation et anorexie. Augmentation marquée de la concentration sérique de l'azote uréique (128,4 à 271,5 mg/100 mL), de la créatinine (5,1 à 11,5 mg/100 mL) et du phosphore (9,2 à > 16,0 mg/100 mL) dans les derniers prélèvements effectués chez 3 chiens ayant été sacrifiés en raison de leur piètre état après avoir reçu 11 ou 18 doses de 10/10 mg/kg/j. Ces chiens présentaient une nécrose des tubes rénaux, une déplétion lymphocytaire secondaire ainsi que des lésions gastro-intestinales. Cas d'augmentation de l'azote uréique du sang observé à 3/10 mg/kg/j. Augmentation du sodium, du potassium et des chlorures sériques observée à toutes les doses, probablement causée par l'hydrochlorothiazide.
Chien	27 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 0,3/1, 1/3, 3/10 mg/kg/j	Augmentation de l'azote uréique du sang chez tous les chiens ayant reçu 3/10 mg/kg/j et augmentation de la créatinine sérique chez quelques-uns d'entre eux. Augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine, du glucose, de la SGOT et de la SGPT et diminution du sodium, des chlorures et du potassium sériques affectant grandement l'un de ces chiens. Sacrifié au cours de la 5 ^e semaine, ce chien présentait une dégénérescence des tubes rénaux, une déplétion lymphocytaire secondaire et des lésions gastro-intestinales. Une diminution transitoire des paramètres érythrocytaires a été observée à la dose la plus élevée, ainsi qu'une diminution du sodium sérique. À l'autopsie, les mâles de ce groupe présentaient une légère hypertrophie des tubes rénaux proximaux, probablement causée par l'hypokaliémie. Seule une diminution du potassium et des chlorures sériques a été observée aux doses de 0,3/1 et de 1/3 mg/kg/j, de même qu'une augmentation de l'azote uréique du sang à 1/3 mg/kg/j.

Tératologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Souris	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg, 90/10 mg/kg + Soluté physiologique à 0,9 %– Du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Absence de décès maternel et d'avortement associé au traitement. Absence d'effet associé au traitement sur le poids moyen des fœtus vivants et sur le nombre d'implantations ainsi que de fœtus vivants ou morts dans tous les groupes de traitement. Augmentation de l'incidence de malformations du squelette dépendante de la dose. Augmentation également de l'incidence de côtes lombaires (une variation squelettique) chez les animaux traités. Sauf en ce qui concerne le fœtus présentant une vertèbre surnuméraire, toutes les malformations du squelette ont été observées chez les souris privées de soluté physiologique; leur incidence était comparable à celle observée chez les animaux témoins d'autres études (certaines ont d'ailleurs été observées chez les animaux témoins de la présente étude). Aucun signe de malformations squelettiques fœtales associées au traitement n'a été observé lors d'une reprise de cette étude.
Rat	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg, 90/10 mg/kg + Soluté physiologique à 0,9 %– Du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Une diminution significative ($p \leq 0,05$) du nombre de fœtus vivants par femelle enceinte a été observée dans le groupe ayant reçu la dose de 90/10 mg/kg/j. Des signes de toxicité maternelle ont été observés dans tous les groupes de traitement sans soluté physiologique. Associée au traitement, une diminution significative ($p \leq 0,05$) du poids des fœtus vivants a été constatée dans tous les groupes de traitement privés de soluté physiologique. Par contre, le poids des fœtus du groupe ayant reçu la dose de 90/10 mg/kg/j avec du soluté physiologique se comparait à celui des animaux témoins. Considérée comme due à un effet embryotoxique, une augmentation de l'incidence de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres a été observée chez les animaux des groupes ayant reçu des doses de 30/10 ou 90/10 mg/kg/j sans soluté physiologique. Aucun retard d'ossification n'a eu lieu dans les groupes ayant reçu les doses de 10/10 et 90/10 mg/kg/j avec soluté physiologique.
Rat	4 semaines	20 ou 22 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 3/10, 30/10, 90/10 mg/kg + Soluté physiologique à 0,9 %– Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Signe de fœtotoxicité associée au médicament, une diminution du poids des fœtus vivants a été observée dans tous les groupes de traitement sans soluté physiologique, diminution statistiquement significative ($p \leq 0,05$) dans le cas

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
					des doses de 30/10 et 90/10 mg/kg/j. Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude antérieure. Un retard d'ossification cadrant avec la diminution du poids des fœtus vivants a été observé à toutes les doses chez les petits des animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Des signes de toxicité maternelle ont également été notés dans les groupes de traitement sans soluté physiologique.

Pouvoir mutagène (lisinopril et hydrochlorothizide)

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé par suite de divers tests effectués avec la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide afin de déterminer le risque de mutations ou d'aberrations chromosomiques, notamment le test de Ames, un essai de mutagenèse sur cellules de mammifères, un test de dépistage de cassures monocaténares de l'ADN par élution alcaline *in vitro*, un test d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules ovariennes du hamster chinois et un test d'aberrations chromosomiques *in vivo* sur cellules médullaires de la souris.

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;14:363-368.
4. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR. Once-daily lisinopril in hypertensive patients : Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Curr Therapeutic Research* 1985;37:342-351.
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;25:533-538.
6. Donohoe JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.
7. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P. Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl 3):S69-S71.
8. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril : A preliminary review of its Pharmacokinetics Properties, and Therapeutic Use in Hypertension and Congestive Heart Failure. *Drugs* 1988;35:646-669.
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;14:347-355.
10. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD. Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984;53:116-119.
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;14:357-362.
12. Monographie de PRINZIDE® par Merck Frosst Canada & Co., Québec, Canada.
Date de rédaction : 30 mai 2005. Date de révision : 13 juin 2013.

13. A blinded, single dose, randomized, 3-way crossover study between Lisinopril/Hydrochlorothiazide 20 mg/12.5 mg Tablets (Teva Canada Limitée, Canada) and Zestoretic[®] 20 mg/12.5 mg Tablets (AstraZeneca Canada Inc.) and Prinzide[®] 20 mg/12.5 mg Tablets (Merck Frosst Canada & Co.). Données internes de Teva Canada Limitée.

14. A blinded, single dose, randomized, 3-way crossover study between Lisinopril/Hydrochlorothiazide 20 mg/25 mg Tablets (Teva Canada Limitée, Canada) and Zestoretic[®] 20 mg/25 mg Tablets (AstraZeneca Canada Inc.) and Prinzide[®] 20 mg/25 mg Tablets (Merck Frosst Canada & Co.). Données internes de Teva Canada Limitée.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rTEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P)

(Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide)

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P). 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P).

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) abaisse une tension artérielle trop élevée.

Les effets de ce médicament :

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) est une association de deux médicaments, 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 même sans cause apparente. Si c'est le cas, vous devez en informer 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé;
- Vous allaitez. TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 sont :

Le lisinopril et l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium (comprimés à 10/12,5 mg), amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, mannitol, oxyde de fer jaune (comprimés à 20/12,5 mg et à 20/25 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 20/25 mg), phosphate de calcium dibasique et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) ne doit pas être administré pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte alors que vous suivez un traitement avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), cessez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien le plus tôt possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P);
- 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), peut causer des troubles oculaires d'apparition subite :

Myopie : perte de la vision de loin ou vue 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), et ils peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement.

Pendant votre traitement avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P).

Conduite d'un véhicule ou fonctionnement de machines :

Évitez d'effectuer des tâches qui pourraient nécessiter une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P). Des étourdissements, une sensation de tête légère et des évanouissements peuvent survenir, particulièrement après la première dose ou une augmentation de la dose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) :

- 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), ils peuvent entraîner une baisse excessive de la tension artérielle;
- Myéloreux utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) tel que prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure tous les jours.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) peut être pris avec ou sans aliments. Si TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 ajustée en fonction du patient.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), 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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles avec la prise de ce médicament sont les suivants :

- 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 mentionnés ci-dessus devient grave.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P) 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 : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
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			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le
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.		√	
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 vue 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 secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE P), veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 21 janvier 2014