

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>Mylan-Lisinopril HCTZ

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

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

Norme pharmaceutique : norme du fabricant

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

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85 Advance Road  
Etobicoke (Ontario)  
M8Z 2S6

Numéro de contrôle : 179824

**Date de révision :**  
Le 01 decembre 2014

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>32</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	34
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	54
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>56</b>

## Pr Mylan-Lisinopril HCTZ

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 10 mg/12,5 mg, à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg	Phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, mannitol, amidon et talc. Les comprimés dosés à 10 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg contiennent également d'oxyde de fer jaune et d'oxyde de fer rouge.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Lisinopril HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

On doit envisager le risque d'œdème de Quincke quand on prescrit Mylan-Lisinopril HCTZ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires).

Le lisinopril doit normalement être administré aux patients chez qui le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

Mylan-Lisinopril HCTZ n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. Les patients qui entreprennent un traitement en prenant simultanément du lisinopril et un diurétique peuvent manifester une hypotension symptomatique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La dose des deux composants du médicament doit être ajustée pour chaque patient. Si la teneur de chaque élément de l'association médicamenteuse fixe correspond à la dose déterminée pour le patient, l'administration de Mylan-Lisinopril HCTZ association pourrait se révéler plus commode pour la prise en charge de l'hypertension. Si un ajustement posologique devient nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est recommandé d'administrer les deux médicaments séparément.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En général, des doses similaires de lisinopril entraînent une réponse de la tension artérielle et des réactions indésirables semblables chez les patients jeunes et les patients plus âgés. Cependant, des études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration

plasmatique par rapport au temps sont deux fois plus élevées chez les patients âgés, ce qui signifie que l'ajustement posologique nécessite une attention particulière.

**Enfants :** Mylan-Lisinopril HCTZ n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'enfant. Par conséquent, l'administration de ce médicament n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

## CONTRE-INDICATIONS

Mylan-Lisinopril HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez :

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un des ingrédients entrant dans la composition de ce produit;
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- Les patients qui présentent des antécédents d'œdème angioneurotique lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine;
- Les patients atteints d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique ou, en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, une anurie;
- Les patients qui présentent une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides.
- Les patients qui présentent un diabète (de type 1 ou de type 2) ou une insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IECA), y compris le lisinopril, un composant des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale modérée à grave est contre-indiquée (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène)

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse comporte un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Il faut cesser d'administrer MYLAN-LISINOPRIL HCTZ le plus tôt possible, dès que la grossesse est constatée (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).**

## **Troubles Cardiovasculaire**

**Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) :** Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), tels que le lisinopril, un composant des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Par conséquent, l'utilisation de Mylan-Lisinopril HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

De plus, l'administration concomitante d'IECA, y compris le lisinopril, un composant des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, avec d'autres agents inhibant le SRA, tels que les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

**Hypotension :** Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se produire chez les patients qui présentent une déplétion volumique consécutive à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Par conséquent, Mylan-Lisinopril HCTZ ne doit pas être administré comme traitement initial ou lorsqu'un ajustement de la dose est nécessaire. Il existe également un risque d'hypotension grave chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire liée au taux de rénine. Mylan-Lisinopril HCTZ n'est pas indiqué pour traiter cette affection (voir la section intitulée INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Dans le cas des patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute brutale de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). En raison du risque de chute de la tension artérielle, les patients exposés à un risque d'hypotension doivent amorcer le traitement par le lisinopril sous surveillance médicale étroite, généralement à l'hôpital. Ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement ainsi qu'à chaque augmentation de la dose de lisinopril ou d'hydrochlorothiazide. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on a observé une hypotension excessive pouvant causer une oligurie ou une urémie progressive et, rarement, une insuffisance rénale aiguë ou la mort.

Si une hypotension se produit, le patient doit être couché sur le dos et, au besoin, recevoir une perfusion de solution physiologique salée. Une réponse hypotensive passagère peut ne pas constituer une contre-indication à la poursuite du traitement. Le produit peut

généralement être administré sans difficulté aux patients hypertendus après l'élévation de la tension artérielle consécutive à l'augmentation du volume des liquides. Il faut cependant envisager de diminuer les doses ou de reprendre le traitement en administrant les deux composants séparément.

**Sténose valvulaire, myocardiopathie hypertrophique :** Certaines données théoriques laissent craindre que les patients souffrant de sténose aortique présentent un risque particulier de diminution de la perfusion coronarienne lors d'un traitement par vasodilatateurs, étant donné que l'allègement de la post-charge est moins prononcé chez ces patients.

Mylan-Lisinopril HCTZ doit être administré avec prudence chez les patients atteints de cardiomyopathie aortique ou hypertrophique.

### **Troubles des oreilles, du nez et de la gorge**

**Toux :** On a signalé la présence d'une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'arrêt de lisinopril et hydrochlorothiazide ou la diminution de la dose.

Une telle possibilité devrait faire partie du diagnostic différentiel de la toux.

### **Troubles endocriniens et métaboliques**

**Troubles métaboliques :** L'administration de diurétiques thiazidiques peut altérer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des agents hypoglycémisants (voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il peut survenir une hyperuricémie ou un épisode de goutte aiguë chez certains patients qui prennent un diurétique thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux sérique d'iode lié aux protéines sans signes de perturbation thyroïdienne.

On a montré que les diurétiques thiazidiques intensifiaient l'excrétion de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent ralentir l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent occasionner une hausse légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de toute perturbation connue du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut traduire un hyperparathyroïdisme dissimulé. Il faut cesser l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'entreprendre des tests de la fonction parathyroïdienne. Une hausse

des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peut être reliée à l'administration de diurétiques thiazidiques.

**Hyperkaliémie :** Au cours des essais cliniques, une hyperkaliémie (taux de potassium sérique supérieur à 5,7 mEq/L) a été observée chez environ 1,4 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent comprendre l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium ou de succédanés de sel contenant du potassium (voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Troubles hématologiques**

**Neutropénie/agranulocytose :** Les inhibiteurs de l'ECA sont à l'origine de cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire. Plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels un lien causal avec le lisinopril ne peut être exclu ont également été signalés. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de connectivites et de maladie rénale.

### **Troubles hépatiques / biliaire / pancréatiques**

**Patients atteints d'insuffisance hépatique :** Une hépatite (avec une progression très rare vers l'insuffisance hépatique), un ictère (hépatocellulaire et/ou cholécystique) et des hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement par le lisinopril chez des patients présentant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Ces problèmes se sont résolus dans la plupart des cas à l'arrêt du médicament et avec un suivi médical approprié.

Si un patient qui prend Mylan-Lisinopril HCTZ éprouve des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète de tests de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par Mylan-Lisinopril HCTZ.

Il n'existe pas d'études valables sur la cirrhose et/ou le dysfonctionnement hépatiques. On doit utiliser Mylan-Lisinopril HCTZ avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes. Avant de prescrire ce médicament à de tels patients, on doit évaluer la fonction hépatique et, par la suite, surveiller de près la réponse des patients et les effets métaboliques du médicament.

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'une maladie hépatique progressive, puisque de légères perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent provoquer un coma hépatique.

### **Troubles immunitaires**

**Réactions d'hypersensibilité :** Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients qu'ils aient ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

On a signalé la possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux aigu disséminé chez certains patients traités par l'hydrochlorothiazide.

**Œdème de Quincke :** Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez les patients traités avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, lequel peut survenir en tout temps au cours du traitement. L'œdème de Quincke peut être fatal s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue et/ou à un état de choc. En cas d'œdème de Quincke, on doit interrompre immédiatement l'administration de Mylan-Lisinopril HCTZ et traiter et surveiller le patient jusqu'à ce que l'œdème se résorbe. Lorsque l'œdème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant.

Toutefois, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx, risquant de causer une obstruction des voies respiratoires, surtout en présence d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement, si le cas l'exige, de l'adrénaline/épinephrine (0,5 mL, 1:1000) par voie sous-cutanée et/ou maintenir la perméabilité des voies respiratoires. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète et soutenue des symptômes.

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients d'autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non lié au traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent être exposés à un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir la section intitulée CONTRE-INDICATIONS).

**Réactions anaphylactoïdes pendant l'exposition à une membrane :** On a rapporté des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., le polyacrylonitrile [PAN]) et pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec le sulfate de dextran) et traités simultanément par un inhibiteur de l'ECA.



Il faut cesser immédiatement la dialyse si le patient manifeste des symptômes comme des nausées, des crampes abdominales, des brûlures, un œdème de Quincke, de l'essoufflement ou une hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par l'administration d'antihistaminiques. Chez ces patients, on doit envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

**Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation :** On a signalé des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant la vie du patient lors de l'administration d'un inhibiteur de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation avec du venin d'hyménoptère (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées chez les mêmes patients en interrompant momentanément l'administration de l'inhibiteur de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles ont réapparues lors d'une reprovocation accidentelle.

### **Troubles neurologiques**

**Aptitude à conduire et à utiliser des machines :** Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide.

### **Troubles oculaires**

**Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire :** L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, a été associé à une réaction idiosyncrasique, menant à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes qui comprennent une diminution de l'acuité visuelle d'apparition soudaine ou une douleur oculaire surviennent habituellement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement médicamenteux. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut entraîner une perte de vision permanente. Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise de lisinopril et l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intra-oculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de présenter un glaucome à angle fermé aigu.

### **Considérations périopératoires**

**Chirurgie/anesthésie :** Chez les patients qui subissent une intervention chirurgicale importante ou une anesthésie avec des agents hypotenseurs, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II consécutive à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension que l'on estime causée par ce mécanisme se manifeste, elle peut être corrigée par une augmentation du volume des liquides (voir la section intitulée INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Troubles rénaux**

**Insuffisance rénale :** En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensinealdostérone, des altérations de la fonction rénale ont été observées chez des individus sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du système rénineangiotensine- aldostérone, c.-à-d. les patients présentant une sténose de l'artère rénale bilatérale, une sténose de l'artère rénale unilatérale au niveau d'un rein solitaire ou une insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents inhibant ce système a été associé à diverses réactions indésirables, dont l'oligurie, une azotémie progressive et, plus rarement, une insuffisance rénale aiguë et/ou le décès. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait multiplier le risque.

L'utilisation d'IECA, y compris le lisinopril, un composant des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ( $DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

L'utilisation de Mylan-Lisinopril HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Il est possible que les diurétiques thiazidiques ne soient pas appropriés chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et ils sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est de 30 mL/min ou moins, c.-à-d. une insuffisance rénale modérée ou grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

**Azotémie :** L'hydrochlorothiazide peut déclencher une azotémie ou l'intensifier. Des effets cumulatifs du médicament peuvent se développer chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une aggravation de l'azotémie et de l'oligurie survient au cours du traitement des patients souffrant d'une maladie rénale évolutive grave, il faut mettre fin à l'administration diurétique.

## **Cas particuliers**

**Grossesse :** Les inhibiteurs de l'ECA peuvent être la cause de morbidité et de mortalité foetales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Il faut cesser la prise de Mylan-Lisinopril HCTZ dès que l'on constate une grossesse.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse s'est accompagnée de problèmes foetaux et néonataux dont l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et le décès. On a également signalé la présence d'oligoamnios, probablement consécutif au decline de la fonction rénale du fœtus; l'oligoamnios dans ce contexte s'accompagnait

de contractures des membres du fœtus, d'une déformation craniofaciale et d'une hypoplasie pulmonaire.

On a également signalé des cas de naissances prématurées, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que de malformations neurologiques à la suite d'une exposition durant le premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons ayant été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent être surveillés étroitement pour dépister la présence d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si l'oligurie se manifeste, il faut se préoccuper de maintenir la tension artérielle et la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension et/ou se substituer à la fonction rénale altérée, mais l'expérience limitée de ces méthodes ne s'est pas accompagnée d'avantages cliniquement significatifs.

Le lisinopril a été retiré de la circulation néonatale par dialyse péritonéale.

*Études chez les animaux :* Le lisinopril ne s'est pas révélé tératogène chez des souris ayant reçu des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) entre le 6<sup>e</sup> et le 15<sup>e</sup> jour de gestation. On a observé une augmentation des résorptions fœtales à des doses commençant à 100 mg/kg; à des doses de 1 000 mg/kg, ces résorptions pouvaient être évitées par l'administration d'une solution salée. Aucune fœtotoxicité ni tératogénicité n'a été constatée chez des rates ayant reçu des doses de lisinopril allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (188 fois la dose maximale recommandée) entre le 6<sup>e</sup> et le 17<sup>e</sup> jour de gestation. Chez les rates ayant reçu du lisinopril entre le 15<sup>e</sup> jour de gestation et le 21<sup>e</sup> jour de postpartum, on a noté une augmentation de l'incidence de mortalité chez les petits entre le 2<sup>e</sup> et le 7<sup>e</sup> jour de postpartum et une diminution du poids corporel moyen des petits le 21<sup>e</sup> jour de postpartum. Aucune augmentation de la mortalité chez les petits ni aucune diminution de leur poids corporel n'était constatée lorsque la mère avait reçu un supplément de solution salée.

Le lisinopril, à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsque administré pendant toute la période organogène à des lapines recevant un supplément de solution salée. Le supplément de solution salée (solution physiologique salée au lieu de l'eau du robinet) a été utilisé pour éliminer les effets maternotoxiques et permettre l'évaluation du potentiel tératogène au niveau posologique le plus élevé possible. On a démontré que les lapines étaient extrêmement sensibles aux inhibiteurs de l'ECA (captopril et énalapril) et que les effets maternotoxiques et fœtotoxiques se manifestaient aux niveaux posologiques thérapeutiques recommandés chez l'humain, ou au-dessous.

On a démontré la fœtotoxicité chez les lapines par une recrudescence de l'incidence de résorptions fœtales à une dose orale de lisinopril de 1 mg/kg/jour et par une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète à la dose testée la plus faible (0,1 mg/kg/jour). Une dose intraveineuse unique de 15 mg/kg de lisinopril administrée à des

lapines gravides aux jours 16, 21 ou 26 de la gestation a entraîné un taux de mortalité foetale de 88 à 100 %.

Par autoradiographie du corps entier, on a décelé de la radioactivité dans le placenta suite à l'administration de lisinopril marqué à des rates gravides, mais non dans les fœtus.

**Femmes qui allaitent :** On a signalé la présence d'inhibiteur de l'ECA dans le lait humain. L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA durant l'allaitement n'est pas recommandée.

**Enfants :** Le lisinopril et l'hydrochlorothiazide n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'enfant. Par conséquent, l'administration de ce médicament n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

**Personnes âgées (> 65 ans):** En général, des doses similaires de lisinopril entraînent une réponse de la tension artérielle et des réactions indésirables semblables chez les patients jeunes et les patients plus âgés. Cependant, des études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique par rapport au temps sont deux fois plus élevées chez les patients âgés, ce qui signifie que l'ajustement posologique nécessite une attention particulière.

**Race :** On a observé une incidence supérieure d'œdème de Quincke chez les patients de race noire durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA comparativement aux patients des autres races.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement plus faible chez les patients de race noire (une population généralement atteinte d'hypertension à rénine basse) que chez ceux d'autres races.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de 930 patients, dont 100 patients traités pendant 50 semaines ou plus, les effets cliniques indésirables les plus graves qui se sont manifestés sont la syncope (0,8 %) et l'hypotension (1,9 %). Les effets indésirables

signalés le plus souvent étaient les étourdissements (7,5 %), les céphalées (5,2 %), la toux (3,9 %), la fatigue (3,7 %) et les effets orthostatiques (3,2 %).

On a dû interrompre le traitement pour cause de réactions indésirables chez 4,4 % des patients, principalement en raison d'étourdissements, de toux, de fatigue ou de crampes musculaires.

Les réactions indésirables qui sont survenues dans les essais cliniques ou depuis la mise en marché sont les mêmes que celles qui ont été signalées précédemment relativement à l'administration séparée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide pour le traitement de l'hypertension.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables ressenties par les hypertendus traités avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide.

**Tableau 1 : Incidence des effets indésirables se produisant chez les patients traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide au cours des essais cliniques contrôlés.**

	<b>Lisinopril plus hydrochlorthiazide n = 930 (%)</b>	<b>Lisinopril n = 2633 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	3,7	-
Asthénie	1,8	2,7
Impuissance	1,2	0,7
Baisse de la libido	1,0	0,2
Fièvre	0,5	0,3
Goutte	0,2	0,2
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Effets orthostatiques	3,2	0,9
Hypotension	1,9	0,8
Douleurs thoraciques	1,0	1,1
palpitations	0,9	0,8
Syncope	0,8	0,2
Malaises thoraciques	0,6	-
Œdème	0,1	0,6
Dysrythmies	0,1	0,5
Angine de poitrine	0,1	0,3
<b>Troubles gastro- intestinaux</b>		
Diarrhée	2,5	1,8
Nausées	2,2	1,9
Vomissements	1,4	1,1
Dyspepsie	1,3	0,5
Douleurs abdominales	0,9	1,4
Constipation	0,3	0,2
Sécheresse de la bouche	0,2	0,5
Anorexie	0,2	0,4
Flatulence	0,2	0,3

	<b>Lisinopril plus hydrochlorthiazide n = 930 (%)</b>	<b>Lisinopril n = 2633 (%)</b>
<b>Troubles dermatologiques</b>		
Éruptions cutanées	1,2	1,0
Bouffées vasomotrices	0,8	0,3
Prurit	0,4	0,5
Œdème de Quincke	-*	0,1
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Crampes musculaires	2,0	0,5
Douleur au dos	0,8	0,2
Douleur à l'épaule	0,5	0,2
<b>Troubles psychiatriques et du système nerveux</b>		
Étourdissements	7,5	4,4
Céphalées	5,2	5,6
Paresthésie	1,5	0,5
Vertiges	0,9	0,2
Dépression	0,5	0,7
Somnolence	0,4	0,8
Insomnie	0,2	0,3
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux	3,9	3,0
Infection des voies respiratoires supérieures	2,2	2,1
Dyspnée	0,4	0,4
*Voir les rubriques intitulées Lisinopril et Hydrochlorothiazide (PÉRIODE DE COMMERCIALISATION SEULEMENT)		

### **Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**

**Hypokaliémie, hyperkaliémie :** (voir les sections intitulées MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Créatinine, azote uréique sanguin :** On a observé de légères hausses des taux d'azote uréique sanguin (3,8 %) et de créatinine sérique (4,2 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide. On a signalé des hausses plus marquées de ces taux, qui étaient d'ailleurs fortement susceptibles de se produire dans les cas sténose bilatérale des artères rénales (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Rénal**).

On a noté un accroissement des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique, habituellement réversible après l'arrêt du traitement, dans 1,1 et 1,6 % respectivement des cas d'hypertension essentielle traités avec le lisinopril.

**Acide urique, glucose, magnésium, cholestérol, triglycérides et calcium sériques :** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

**Hémoglobine et hématocrite :** On a fréquemment observé de faibles réductions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réduction moyenne d'environ 0,5 g pour 100 et 1,5 vol pour 100 respectivement) chez les patients traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, mais rarement d'importance clinique en l'absence d'autres causes d'anémie. Dans les essais cliniques, on a mis fin au traitement dans 0,4 % des cas pour des raisons d'anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont aussi été rapportés.

Des inhibiteurs de l'ECA, dont le lisinopril, sont à l'origine de cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire, sous forme d'anémie, de cytopénie et de leucopénie. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels un lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques).

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été observés et signalés pendant le traitement par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, aux fréquences suivantes : très fréquent ( $\geq 10\%$ ), fréquent ( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ ), peu fréquent ( $\geq 0,1\%$ ,  $< 1\%$ ), rare ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ), très rare ( $< 0,01\%$ ), y compris les cas isolés.

### **Troubles hématologiques et du système lymphatique**

Rare : Anémie

Très rare : Agranulocytose, dépression médullaire osseuse, thrombocytopenie, leucopénie, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologique).

### **Troubles endocriniens**

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquents : Goutte

Rare : Hyperkaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques), hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocrinien et métaboliques).

### **Troubles du système nerveux et psychiatriques**

Fréquent : Étourdissements, céphalées, paresthésie.

Peu fréquents : Symptômes dépressifs

Rares : Troubles olfactifs

### **Troubles cardiaques et vasculaires**

Fréquent : Effets orthostatiques (y compris l'hypotension)

Peu fréquent : Palpitations

### **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

Fréquent : Toux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles des oreilles, du nez et de la gorge)

### **Troubles gastro-intestinaux**

Fréquent : Diarrhée, nausées, vomissements.

Peu fréquent : Sécheresse de la bouche

Rare : Pancréatite

Très rare : Angio-œdème intestinal

### **Troubles hépato-biliaires**

Très rare : Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique.

Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients prenant Mylan-Lisinopril HCTZ et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et doivent faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatique / biliaire / pancréatiques).

### **Troubles des tissu cutanés et sous-cutanés**

Fréquent : Éruption cutanée

Peu fréquents : Hypersensibilité / œdème angioneurotique : œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et (ou) du larynx (voir la section intitulée MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles Immunitaire).

Très rares : Pseudolymphome cutané

On a signalé un groupe de symptômes pouvant comprendre une ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie / arthrite, présence d'anticorps antinucléaires, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité et d'autres manifestations dermatologiques peuvent également se produire.

### **Troubles osseux, musculosquelettiques et du tissu conjonctif**

Fréquent : Crampes musculaires

Rare : Faiblesse musculaire

### **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins**

Fréquent : Impuissance

### **Troubles généraux et anomalies au point d'administration**

Fréquent : Fatigue, asthénie.

Peu fréquent : Gêne thoracique



### **Résultats des analyses**

- Fréquent : Hausse de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux), hausse des enzymes hépatiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques / biliaires / pancréatiques), baisse de l'hémoglobine
- Peu fréquent : Baisse de l'hématocrite
- Rare : Hausse de la bilirubine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques / biliaire / pancréatiques).

Les autres effets secondaires signalés lors de la prise des ingrédients individuels, et qui pourraient donc être des effets secondaires Mylan-Lisinopril HCTZ sont :

### **Lisinopril**

Il s'est produit des cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral consécutifs à une hypotension excessive chez les patients à haut risque, de tachycardie, de douleur abdominale et de troubles digestifs, d'altération de l'humeur, de confusion mentale et de vertige. Comme c'est le cas avec les autres IECA, on a signalé des cas d'altération du goût, de perturbation du sommeil et d'hallucinations. Le bronchospasme, la rhinite, la sinusite, l'alopecie, l'urticaire, la diaphorèse, le prurit et des troubles cutanés graves (y compris le pemphigus, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe) ont été rapportés. L'hyponatrémie, l'urémie, l'oligurie/anurie, le dysfonctionnement rénal, l'insuffisance rénale aiguë, la pancréatite et de rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

### **Hydrochlorothiazide**

Anorexie, irritation gastrique, constipation, ictère (ictère cholostatique intrahépatique), pancréatite, sialoadénite, vertiges, xanthopsie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplastique, anémie hémolytique, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée), lupus érythémateux disséminé, lupus érythémateux cutané, fièvre, détresse respiratoire, y compris la pneumopathie inflammatoire et l'œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique, y compris l'hyponatrémie, spasmes musculaires, agitation, vision trouble passagère, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle, myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

*La liste de médicaments du Tableau 2 se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications).*

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique	EC	Les bêta-bloquants ajoutent l'effet antihypertensif du lisinopril.	Les agents qui influencent l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence.
Agents entraînant la libération de rénine	EC	L'effet antihypertensif de lisinopril et l'hydrochlorothiazide est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. diurétiques).	
Agents augmentant le potassium sérique	T	Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse du potassium sérique.	Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente, car ils peuvent entraîner une augmentation significative du taux de potassium sérique. On doit aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sels contenant du potassium.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement.
Amantadine	C	Des symptômes de toxicité liée à l'amantadine (ataxie, myoclonie, confusion) sont survenus chez un patient atteint de parkinsonisme dont l'état avait été stabilisé antérieurement par l'amantadine (300 mg par jour), 7 jours après l'instauration du traitement par le triamtèrene et l'hydrochlorothiazide.	La toxicité liée à l'amantadine serait attribuable à une réduction de la sécrétion tubulaire.

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Antiacides	EC	L'administration concomitante avec des antiacides pourrait diminuer la biodisponibilité orale des inhibiteurs de l'ECA en raison du retard de la vidange gastrique et/ou de la hausse du pH gastrique.	La signification de cette interaction sur le plan clinique semble de moindre importance. À titre de précaution, les patients pourraient prendre leurs inhibiteurs de l'ECA 1 à 2 heures avant ou après la prise d'antiacides ou de médicaments par voie orale qui contiennent des antiacides.
Anticholinergiques (p. ex. Atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	T, EC	<p>Les anticholinergiques peuvent accroître l'absorption et la biodisponibilité orale des diurétiques thiazidiques. Un traitement préalable par la propanthéline a prolongé de 2,4 à 4,8 h le <math>t_{max}</math> de l'hydrochlorothiazide et a accru de 36 % sa récupération urinaire totale sur 48 heures. Cela pourrait être associé à la hausse et à la prolongation de l'effet antihypertenseur produit par l'hydrochlorothiazide. Des résultats semblables ont été rapportés dans une autre étude sur le chlorothiazide.</p> <p>Inversement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.</p>	<p>Le mécanisme proposé met en cause une prolongation du temps de transit gastro-intestinal attribuable au ralentissement de la motilité intestinale et gastrique causée par les anticholinergiques.</p> <p>On recommande de surveiller la tension artérielle si l'administration concomitante est envisagée. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de lisinopril et l'hydrochlorothiazide.</p>
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémisants par voie orale)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion de la concentration sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir une concentration sérique de potassium adéquate et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.
Antiépileptiques : Topiramate	EC	<p>Les diurétiques thiazidiques, comme le chlorothiazide, peuvent accentuer l'effet hypokaliémique du topiramate.</p> <p>Les diurétiques thiazidiques peuvent également accroître la concentration sérique de topiramate.</p>	Lors de l'instauration du traitement par un diurétique thiazidique ou de l'augmentation de la dose, surveiller la hausse de la concentration de topiramate et la survenue d'effets indésirables (p. ex. hypokaliémie). Surveiller étroitement la kaliémie lors d'un traitement concomitant. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de topiramate.

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Carbamazépine	C	Il peut y avoir un risqué accru d'hyponatrémie symptomatique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	On doit périodiquement surveiller l'état mental et la concentration sérique de sodium du patient.
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépressifs. On a signalé une augmentation de la myélodépression lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de 5-fluorouracil. On a observé une hausse significative de la granulopénie pendant l'administration concomitante d'un diurétique thiazidique et d'une chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie sans diurétique thiazidique. Les changements dans la numération des neutrophiles ont été notes le plus souvent pendant la période d'aplasie médullaire maximale provoquée par les médicaments antitumoraux. L'aplasie médullaire provoquée par les agents antinéoplasiques pourrait être prolongée par l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques. Les diurétiques thiazidiques ont été associés à des dyscrasies sanguines.	L'hydrochlorothiazide a été fréquemment mis en cause dans les interactions avec des agents anticancéreux, mais le mécanisme en cause est inconnu. On pourrait conseiller un autre traitement antihypertenseur. On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. résines de cholestyramine et de colestipol)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient à l'hydrochlorothiazide dans l'intestin et en réduisent l'absorption de 43 à 85 % dans le tube digestif. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	On doit prendre le lisinopril et l'hydrochlorothiazide au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de l'agent thiazidique, au besoin.

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	<p>Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os.</p> <p>L'administration concomitante avec des suppléments de calcium et de vitamine D à fortes doses peut potentialiser la hausse de la calcémie.</p>	<p>Les patients particulièrement susceptibles sont ceux qui présentent une hyperparathyroïdie, qui sont traités pour l'ostéoporose ou qui reçoivent de fortes doses de vitamine D pour l'hypoparathyroïdie. Il faut surveiller la calcémie si des diurétiques thiazidiques sont administrés en concomitance avec de fortes doses de calcium et/ou de vitamine D.</p> <p>Surveiller la concentration sérique de calcium, particulièrement à l'administration concomitante de doses élevées de suppléments de calcium. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.</p>
Capsaïcine	EC	La capsaïcine peut aggraver la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA.	
Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH)	T	Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	L'administration concomitante pourrait entraîner une hypermagnésémie et une hyperuricémie, et accroître le risque de néphrotoxicité.	On doit surveiller la fonction rénale ainsi que les taux sériques d'électrolytes, d'acide urique et de cyclosporine. La signification clinique de ces changements n'a pas été établie.
Digoxine	EC	<p>L'hydrochlorothiazide peut accentuer la toxicité de la digoxine et d'autres glucosides digitaliques en réduisant la kaliémie.</p> <p>Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à la digoxine, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.</p>	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de lisinopril et l'hydrochlorothiazide et de digoxine. Surveiller étroitement la concentration des électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou ajuster la dose de la digoxine ou de lisinopril et l'hydrochlorothiazide, au besoin.

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Diurétiques	EC	Les patients prenant des diurétiques, et particulièrement ceux dont le traitement a été entrepris récemment, peuvent parfois présenter une baisse excessive de la tension artérielle au début du traitement par le lisinopril.	On peut atténuer les risques d'hypotension en arrêtant le diurétique ou en augmentant l'apport en sel avant le début du traitement par le lisinopril (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> et <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ). En règle générale, lorsque le lisinopril et l'hydrochlorothiazide est utilisé, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques.
Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des IECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des ARA ou des IECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale. L'administration concomitante d'ARA, d'IECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné que ce traitement a été associé à une fréquence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> et <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> , Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA).
Or	C	Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, pouvant être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p. ex. Aurothiomalate sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA.	

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCR	L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre 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	EC	Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité par le lithium.	L'administration concomitante de lisinopril et l'hydrochlorothiazide et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 % et il faut surveiller étroitement la concentration de lithium.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.  Chez certains patients dont la fonction rénale est perturbée, l'administration concomitante de lisinopril et d'AINS peut intensifier la détérioration de la fonction rénale.  Administrée en concomitance avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, l'indométhacine peut amoindrir l'efficacité antihypertensive de ces médicaments.	En cas d'administration concomitante de lisinopril et l'hydrochlorothiazide et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut exercer une surveillance étroite du patient afin de déterminer si les effets souhaités du diurétique sont obtenus.  Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement, la fonction rénale, la concentration sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.  Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.
Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)	EC	Il pourrait y avoir un affaiblissement de la réponse aux amines pressives, quoique insuffisante pour en écarter l'administration.	

**Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire d'ordre clinique</b>
Rituximab utilisé dans le traitement du cancer, du rejet des greffes et de certaines maladies auto-immunes.	T, C	Les antihypertenseurs tels que le chlorothiazide peuvent intensifier l'effet hypotenseur du rituximab.	Envisager l'interruption temporaire de la prise des antihypertenseurs pendant les 12 heures précédant la perfusion du rituximab afin d'éviter une hypotension excessive durant ou tout de suite après la perfusion.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T,C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. Le tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants tels que les dérivés du curare.	
Tétracyclines	T, C	L'administration concomitante de diurétiques et de tétracyclines pourrait entraîner une détérioration de la fonction rénale se manifestant par une hausse du taux sérique de créatinine et de l'azote uréique sanguin.	Il n'est habituellement pas nécessaire d'intervenir sur le plan clinique, sauf en cas de détérioration de la fonction rénale. En cas de détérioration de la fonction rénale, il pourrait être nécessaire d'interrompre la prise d'un ou des deux médicaments.

Légende: C = étude de cas; EC = essai clinique; ÉCR = Étude de cohorte retrospective; T = données théoriques

### **Interactions médicament-aliment**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La posologie doit être individualisée. Les associations fixes ne conviennent pas au traitement initial. La dose de Mylan-Lisinopril HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée au moyen d'un ajustement individuel de chacun des composants du médicament. Mylan-Lisinopril HCTZ doit être pris à la même heure chaque jour.

Une fois que la dose de chaque composant a été déterminée selon la méthode présentée ci-dessous, on peut administrer Mylan-Lisinopril HCTZ comme suit : un comprimé dosé à 10/12,5 mg ou un ou deux comprimés dosés à 20/12,5 mg ou à 20/25 mg, une fois par jour, si les doses établies correspondent aux associations fixes (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).



Il est rare que les patients aient besoin de plus de 50 d'hydrochlorothiazide par jour, particulièrement s'ils prennent également des antihypertenseurs.

## **Posologie recommandée et ajustement posologique**

### **Hypertension essentielle**

Pour une monothérapie au lisinopril, la dose initiale recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'estomper vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. Cela peut s'évaluer en mesurant la tension artérielle juste avant la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée adéquatement pendant 24 heures. Sinon, on doit envisager d'augmenter la dose. La dose quotidienne maximale employée au cours d'études cliniques contrôlées de longue durée était de 80 mg par jour.

Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. On a démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide avait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il se peut que l'on puisse diminuer la dose de lisinopril.

### **Patients traités avec un diurétique**

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale de lisinopril chez les patients déjà traités avec un diurétique. On doit interrompre le diurétique, si possible, deux à trois jours avant d'amorcer le traitement avec le lisinopril pour diminuer le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires). On doit ajuster la posologie du lisinopril en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, on peut reprendre l'administration du diurétique tel que décrit ci-dessus.

Si l'on ne peut arrêter le diurétique, il faut administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul sous surveillance médicale pendant au moins deux heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se stabilise pendant au moins une heure additionnelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**

Dans le cas des patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 30 mL/min, il faut procéder à l'ajustement de la posologie de chacun des composants du médicament.

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex. le polyacrylonitrile [PAN] et pendant une aphérèse des lipoprotéines de faible densité [LDL] avec du sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires).

Dans le cas des 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 5,0 mg/jour. On peut augmenter la posologie jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave qui prennent un diurétique (clairance de la créatinine < 10 mL/min), il est préférable d'administrer conjointement au lisinopril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. Par conséquent, il n'est pas recommandé de traiter les patients atteints d'insuffisance rénale grave avec l'association lisinopril/hydrochlorothiazide.

En règle générale, la thérapie diurétique concomitante n'est pas nécessaire quand Mylan-Lisinopril HCTZ est employé.

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie une dose, on doit lui dire de ne pas prendre de dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée, mais plutôt de retourner à son horaire habituel de prise du médicament.

### **SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison régional immédiatement.
--

On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement du surdosage par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide. Un traitement de soutien doit être administré en fonction des symptômes présents. On doit interrompre l'administration de Mylan-Lisinopril HCTZ et surveiller étroitement le patient. Les mesures thérapeutiques recommandées comprennent l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique, si l'ingestion est récente, ainsi que le traitement approprié contre la déshydratation, le déséquilibre électrolytique et l'hypotension.

### **Lisinopril**

Parmi les symptômes du surdosage, citons l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant pris une surdose doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant

d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à en accélérer l'élimination. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse de solution salée. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

### **Hydrochlorothiazide**

Les signes et symptômes observés le plus couramment sont ceux qui sont causés par une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et par une déshydratation résultant d'une diurèse excessive. En cas d'administration concomitante d'un dérivé digitalique, l'hypokaliémie peut intensifier l'arythmie cardiaque.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le lisinopril et l'hydrochlorothiazide réunit l'activité d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril, et d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

### **Mode d'action**

#### **Lisinopril**

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase 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 la concentration plasmatique d'angiotensine II, ce qui stimule l'activité rénine plasmatique (en raison de la suppression de la rétroaction négative sur la libération de la rénine) et diminue la sécrétion d'aldostérone. Bien que cette diminution soit faible, elle entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Aucune variation du taux de potassium sérique n'a été observée chez les patients traités par le lisinopril et un diurétique thiazidique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un vasodilatateur peptidique puissant. On ignore toutefois l'influence que cela a sur les effets thérapeutiques du lisinopril.

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble être principalement la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril diminue également la tension artérielle des patients atteints d'hypertension à rénine basse. Cependant, les patients hypertendus de race noire (une population généralement atteinte d'hypertension à rénine basse) répondent moins bien, en moyenne, au traitement par le lisinopril administré en monothérapie que les patients d'autres races.

Lorsque le lisinopril est administré en association avec des diurétiques thiazidiques, son effet hypotensif est approximativement additif.

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui agit sur le mécanisme tubulaire rénal de la réabsorption des électrolytes. Il augmente l'excrétion du sodium et du chlorure en proportions presque équivalentes. La natriurie peut s'accompagner d'une perte de potassium et de bicarbonate. Bien que ce composé ait surtout un effet salidiurétique, les résultats d'études *in vitro* ont montré qu'il entraîne aussi une inhibition de l'anhydrase carbonique, qui serait relativement spécifique aux tubules rénaux. Il ne semble pas qu'il soit présent dans les érythrocytes ou le cerveau en quantités suffisantes pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est efficace dans le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme traitement d'appoint à d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'influe pas sur la tension artérielle normale. Le mécanisme qui régit son action antihypertensive est inconnu. On a émis l'hypothèse selon laquelle il diminuerait la teneur en sodium des cellules musculaires lisses des artéioles et atténuerait la réponse à la noradrénaline.

### **Pharmacodynamique**

#### Lisinopril

L'administration de lisinopril aux patients hypertendus entraîne une diminution de la tension artérielle en décubitus et en station debout. L'arrêt brusque du traitement par le lisinopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la tension artérielle. Chez la plupart des patients étudiés, l'effet antihypertensif se fait sentir une heure après l'administration par voie orale d'une dose individuelle de lisinopril, la diminution maximale de la tension artérielle étant observée après 6 heures. Bien qu'un effet antihypertensif persistait 24 heures après l'administration des doses unquotidiennes recommandées, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus grand dans certaines études avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Cependant, à toutes les doses étudiées, l'effet hypertensif moyen était nettement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après l'administration. Parfois, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une diminution optimale de la tension artérielle.

Au cours d'études hémodynamiques menées auprès de patients atteints d'hypertension essentielle, la baisse de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution de la résistance artérielle périphérique, avec peu ou pas de variation du débit et de la fréquence cardiaques. Dans le cadre d'une étude où l'on a administré du lisinopril à neuf patients hypertendus, une augmentation négligeable du débit sanguin rénal moyen a été observée. Les données provenant de plusieurs études de petite envergure ne sont pas constantes en ce qui concerne l'effet du lisinopril sur le taux de filtration glomérulaire chez les patients

hypertendus présentant une fonction rénale normale, mais elles indiquent que les variations, le cas échéant, sont peu importantes.

## **Pharmacocinétique**

### Lisinopril

**Absorption :** Les concentrations sériques maximales de lisinopril sont atteintes environ 7 heures après l'administration du médicament par voie orale. Les concentrations sériques décroissantes présentent une phase terminale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale représente probablement la liaison saturable du lisinopril à l'ECA et n'est pas proportionnelle à la dose.

Selon la récupération urinaire, le taux d'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une grande variabilité entre les sujets (de 6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (de 5 à 80 mg).

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

**Distribution :** Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques autres que l'ECA.

Les études sur les rats indiquent que le lisinopril traverse difficilement la barrière hémato-encéphalique.

**Métabolisme :** Le lisinopril ne subit aucun métabolisme et il est entièrement excrété inchangé dans l'urine.

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

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

### Hydrochlorothiazide

**Absorption :** L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste environ 2 heures après l'administration orale et atteint son maximum après 4 heures environ. Il dure de 6 à 12 heures.

**Métabolisme :** L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par les reins.

**Élimination :** La demi-vie plasmatique de l'hydrochlorothiazide se situe entre 5,6 et 14,8 heures lorsque le taux plasmatique peut être surveillé pendant au moins 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en 24 heures.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

### Lisinopril – Hydrochlorothiazide

**Distribution :** L'administration concomitante de lisinopril et d'hydrochlorothiazide a peu d'effet, sinon aucun, sur la biodisponibilité de chacun des médicaments. Le comprimé combiné est bioéquivalent à ses deux composants administrés en concomitance.

### **Populations particulières et états pathologiques :**

**Personnes âgées :** Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (65 ans et plus), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des concentrations sériques ainsi que des valeurs d'aire sous la courbe plasmatique plus élevées que celles observées chez les adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, on a donné pendant 7 jours consécutifs des doses quotidiennes uniques de 5 mg de lisinopril à des volontaires sains, jeunes et âgés. Au jour 7, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient supérieures chez les sujets âgés que chez les jeunes.

**Insuffisance rénale :** L'insuffisance rénale ralentit l'élimination du lisinopril. Ce ralentissement devient important sur le plan clinique lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30 mL/min (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Veiller à ce que le contenant soit hermétiquement fermé. Conserver à l'abri de la lumière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques**

Mylan-Lisinopril HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) se présente en comprimés dosés à 10 /12,5 mg, à 20/12,5 mg et à 20/25 mg, pour administration par voie orale.

### **Composition**

Mylan-Lisinopril HCTZ en comprimé contient deux principes actifs, soit le lisinopril (sous forme de lisinopril) et l'hydrochlorothiazide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate de calcium dibasique dihydrate, stéarate de magnésium, mannitol, amidon et talc. Les comprimés dosés à 10/12,5 mg et à 20/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

## Conditionnement

Mylan-Lisinopril HCTZ en comprimé est disponible dans les concentrations et les formats suivants :

10/12,5 mg : comprimé rond, biconvexe, de couleur pêche portant, marquée en creux, l'inscription « LHZT » au-dessus du chiffre « 10 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre.  
**Flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés et boîte de 30 doses unitaires.**

20/12,5 mg : comprimé rond, biconvexe, de couleur blanche portant, marquée en creux, l'inscription « LHZT » au-dessus du chiffre « 20 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre.  
**Flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés et boîte de 30 doses unitaires.**

20/25 mg : comprimé rond, biconvexe, de couleur pêche portant, marquée en creux, l'inscription « LHZT » au-dessus du chiffre « 20 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre.  
**Flacons de polyéthylène haute densité de 100 comprimés et boîte de 30 doses unitaires.**

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

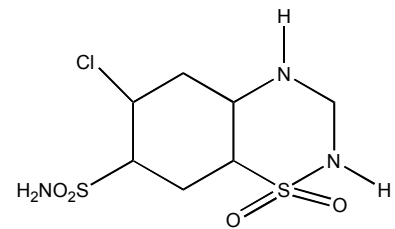
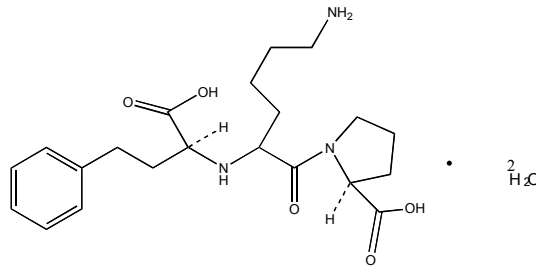
**Noms propres :** lisinopril

hydrochlorothiazide

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

6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

**Formules développées :**



**Formules moléculaires :** C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 2H<sub>2</sub>O

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

**Masses moléculaires :** 441,53 g/mol

297,72 g/mol

**Description :** Le lisinopril est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

L'hydrochlorothiazide est un composé cristallin blanc ou pratiquement blanc, peu soluble dans l'eau, mais facilement soluble dans une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium.

### ESSAIS CLINIQUES

Une étude de bioéquivalence à répartition aléatoire et de type croisé avec inversion de traitement portant sur Mylan-Lisinopril HCTZ en comprimé de 20/25 mg et sur Zestoretic<sup>®</sup> (lisinopril et hydrochlorothiazide) en comprimé de 20/25 mg a été menée auprès de trente-deux (32/36) patients de sexe masculin (tranche d'âge = 18 à 45 ans) en bonne santé et à jeun.

Les données comparatives sur la biodisponibilité sont résumées ci-dessous.



<b>Lisinopril</b> <b>1 x [20 mg (lisinopril)/25 mg (hydrochlorothiazide)]</b> <b>D'après des données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEST*</b>	<b>RÉFÉRENCE†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance de 90 %</b>
ASC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	1 123,15 1 234,47 (45,86)	1 300,79 1 413,61 (38,90)	86	De 80 à 93
ASC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	1 154,04 1 261,94 (44,64)	1 328,72 1 438,12 (38,18)	87	De 81 à 94
C <sub>max</sub> (ng/mL)	81,08 93,08 (54,44)	98,55 110,57 (45,97)	83	De 76 à 91
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	6,81 (8,23)	6,80 (7,21)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	12,36 (23,10)	10,97 (27,8)		

\* Mylan-Lisinopril -HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) en comprimé dosé à 20/25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada).

† Zestoretic<sup>®</sup> (lisinopril et hydrochlorothiazide) en comprimé dosé à 20/25 mg, fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., a été acheté au Canada.

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

<b>Hydrochlorothiazide</b> <b>1 x [20 mg (lisinopril)/25 mg (hydrochlorothiazide)]</b> <b>D'après des données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>TEST*</b>	<b>RÉFÉRENCE†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance de 90 %</b>
ASC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	995,28 1 013,51 (19,40)	1 060,80 1 080,15 (19,93)	94	De 90 à 97
ASC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	1028,62 1 046,33 (18,83)	1 097,48 1 116,87 (19,69)	94	De 90 à 97
C <sub>max</sub> (ng/mL)	168,90 176,09 (30,97)	163,35 171,65 (34,11)	103	De 95 à 113
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,88 (34,71)	2,242 (39,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	10,02 (14,32)	9,43 (13,00)		

\* Mylan-Lisinopril -HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) en comprimé dosé à 20/25 mg (Mylan Pharmaceuticals Inc., Canada).

† Zestoretic<sup>®</sup> (lisinopril et hydrochlorothiazide) en comprimé dosé à 20/25 mg, fabriqué par AstraZeneca Canada Inc., a été acheté au Canada.

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie du lisinopril

	Espèce / souche	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
<u>MODE D'ACTION</u>					
Inhibition <i>in vitro</i> de l'activité de l'ECA*	Plasma de porc		<i>in vitro</i>		CI <sub>50</sub> = 1,7 ± 0,5 M
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>in vitro</i>		CA <sub>50</sub> = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Rat mâle Sprague / Dawley	8	i.v.		DI <sub>50</sub> = 2,3 (de 1,7 à 3,1) µg/kg
Durée de l'inhibition de l'ECA par le lisinopril chez le rat**	Rat mâle Sprague / Dawley	4	i.v.	3 et 10 µg/kg	Durée approx. 110 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez le rat conscient**	Rat Sprague / Dawley	De 3 à 5	orale	De 0,03 à 3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 min
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le chien anesthésié	Chien bâtard	6	i.v.	De 1 à 30 µg/kg	DI <sub>50</sub> = 6,5 µg/kg
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA par le lisinopril chez le chien conscient**	Chien bâtard	3	orale	De 0,05 à 1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 h
<u>EFFETS SUR LA TENSION ARTÉRIELLE</u>					
Activité antihypertensive chez le chien atteint d'hypertension rénale (doses uniques)	Chien bâtard	3	orale	0,3 mg/kg avec et sans hydro-chlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril administré en monothérapie : diminution de

	Espèce / souche	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Résultats
Activité antihypertensive chez le rat soumis à un régime carencé en sodium (doses uniques)	Rat mâle Sprague / Dawley	5	orale	De 0,3 à 3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	5 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales. Après 2 heures : diminution de 11 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales à la dose de 1 mg/kg. Diminution de 22 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales à la dose de 3 mg/kg. Réponse constante obtenue pendant 4 jours.
Activité antihypertensive dans les deux reins chez le rat hypertendu (technique de Grollman) (doses uniques)	Rat mâle Sprague / Dawley	De 6 à 7	orale	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : diminution d'environ 6 % de la pression systolique moyenne comp. aux valeurs initiales, avec effet antihypertensif durant jusqu'à 24 heures.
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu avec et sans hydrochlorothiazide	Rats SH	De 3 à 6	orale	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Augmentation de l'activité hypotensive pendant 3 à 5 jours. Deux heures après son administration, le lisinopril employé seul abaissait la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mm Hg. Administré en association avec l'HCTZ, le lisinopril abaissait la tension artérielle moyenne de 202 à 132 mm Hg.

	<b>Espèce / souche</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose</b>	<b>Résultats</b>
Activité antihypertensive chez le rat spontanément hypertendu (doses uniques)	Rats SH	De 3 à 9	orale et i.v.	De 0,1 à 20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à des doses de 0,312 à 5 mg/kg administrées par voie orale. Forte baisse à la dose de 20 mg/kg administrée par voie orale et à la dose de 0,1 mg/kg administrée par voie i.v., une diminution significative sur le plan statistique étant observée à presque tous les intervalles entre une demi-heure et 18 heures.

\* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au <sup>14</sup>C

\*\* Blocage de la réponse fonctionnelle (pressive) à la provocation avec l'AI

## Pharmacologie de l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion du sodium et du chlorure dans des proportions à peu près équivalentes et cause une perte simultanée mais généralement minime de bicarbonate. L'hydrochlorothiazide diminue légèrement l'excrétion de l'ammoniaque, ce qui peut faire augmenter la concentration sanguine d'ammoniaque. En outre, il augmente légèrement l'excrétion du potassium. Enfin, l'hydrochlorothiazide diminue l'excrétion du calcium et augmente celle du magnésium.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein. L'administration simultanée de probénécide diminue quelque peu son taux d'élimination, mais cette diminution ne s'accompagne toutefois pas d'une réduction de la diurèse.

## Pharmacologie du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide

On a administré à des rats spontanément hypertendus (SH) une dose orale quotidienne de 1,25 mg/kg, seule ou avec une dose orale de 50 mg/kg d'hydrochlorothiazide, pendant 3 jours. On a observé une baisse de la tension artérielle moyenne (méthode du brassard sur la queue) au cours des trois jours du traitement, la tension artérielle atteignant des valeurs normales (113-116 mm Hg) la troisième journée 4 à 8 heures après l'administration concomitante des deux médicaments.

## TOXICOLOGIE

### Toxicologie du lisinopril

#### Toxicité aiguë du lisinopril

*Valeurs de la DL<sub>50</sub> :*

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

#### *Signes de toxicité*

L'administration orale à des souris a entraîné une baisse d'activité et la mort d'un mâle (1/10). Aucun signe toxicologique n'est survenu chez les rats après l'administration orale. Les chiens ayant reçu 6 g/kg ont présenté une diarrhée passagère et une augmentation de

l'azote uréique sérique. L'administration intraveineuse à des souris a provoqué bradypnée, ataxie, convulsions cloniques, exophtalmie et tremblements. L'administration intrapéritonéale à des rats a entraîné de l'ataxie et la mort d'une femelle (1/10). Aucun signe toxicologique ni mortalité n'est survenu chez les mâles.

### Toxicité subaiguë / chronique (lisinopril)

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a observé une diminution de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % du poids cardiaque chez les femelles.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	3, 10, 30	À toutes les doses, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du double) et une diminution de 7 à 10 % du poids cardiaque chez les femelles. À des doses de 10 et de 30 mg, respectivement, les mâles présentaient une diminution de 11 à 14 % du gain pondéral. On a également constaté une augmentation de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie focale des tubules rénaux.
Rat	1 an, avec 6 mois d'interruption	25 F + 25 M	orale	2, 5, 10, 30, 90 <sup>a</sup>	À toutes les doses, une diminution du gain pondéral allant jusqu'à 16 % a été observée. Le taux d'azote uréique sérique a augmenté jusqu'à 4 fois; on a également noté une diminution du taux de sodium sérique (jusqu'à une moyenne de 3 mEq/L) et une augmentation du taux de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L). À des doses de 2, 5, 10 et 30 mg, le poids cardiaque a diminué, à des doses de 5, 10 et 30 mg, le poids rénal a augmenté et à des doses de 5, 10, 30 et 90 mg, la basophilie des tubules rénaux s'est accrue. À des doses de 10, 30 et 90 mg, on a observé la présence d'une néphrite interstitielle en foyers.
Rat	3 mois, avec 1 mois d'interruption et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	orale	3, 30, 300, 3 000	À toutes les doses, le gain pondéral a diminué de 5 à 11 % et une augmentation des taux d'azote uréique sérique (jusqu'à près du triple) et de potassium sérique (jusqu'à une moyenne de 0,4 mEq/L) a été observée. À des dose de 30, 300 et 3 000 mg, on a noté une augmentation de l'incidence de basophilie focale des tubules rénaux et de nécrose focale de la muqueuse glandulaire de l'estomac. L'incidence de basophilie focale des tubules rénaux a persisté chez les rats recevant 300 ou 3 000 mg/kg/jour.

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Résultats</b>
Rat	1 mois	15 F + 15 M	orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'administration d'une solution salée complémentaire prévenait la diminution du gain pondéral et l'augmentation du taux d'azote uréique sérique à des doses de 30 et de 60 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, la solution salée empêchait la diminution du poids cardiaque chez les mâles recevant une dose de 30 mg. À des doses de 30 et de 60 mg, les modifications rénales provoquées par le régime hyposodé (dégénérescence et basophilie des tubules rénaux) étaient évitées par l'administration d'une solution salée complémentaire. Des érosions gastriques légères ou des modifications nécrotiques ont été observées chez un ou deux rats recevant une dose de 30 ou de 60 mg. Aux mêmes doses, ces modifications gastriques ne se sont pas produites chez les animaux ayant reçu une solution salée complémentaire. Cependant, le lien entre une amélioration et l'administration d'une solution salée est incertain en raison de la faible incidence d'une telle amélioration qui est également observée, à l'occasion, chez des animaux non traités.
Rat	5 jours 6 jours de rétablissement	8 M	orale	5, 300	La consommation de solution salée à 2 % a augmenté pendant le traitement à 5 mg et du 2 <sup>e</sup> au 4 <sup>e</sup> jour après le traitement à 300 mg.
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	orale	3, 10, 30	À une dose de 30 mg, une légère minéralisation du pilier du cœur a été observée chez 1 des 6 chiens.
Chien	3 mois, avec 1 mois d'interruption	5 F + 5 M	orale	3, 10, 30	À une dose de 10 mg, la concentration d'hémoglobine, l'hématocrite et le nombre d'érythrocytes ont diminué chez 2 chiens. Une augmentation marquée des taux d'azote uréique et de créatinine sériques a été notée chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens présentait une dégénérescence marquée des tubules rénaux ainsi que des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique de l'estomac attribuables à une urémie. À une dose de 30 mg, on a constaté une augmentation du taux d'azote uréique sérique (jusqu'à 2 fois, en moyenne) ainsi qu'une diminution des taux de sodium sérique (jusqu'à 4 mEq/L) et de chlorure sérique (jusqu'à 3 mEq/L). À des doses de 10 et de 30 mg, le poids cardiaque moyen a diminué de 13 à 15 %.



<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Résultats</b>
Chien	1 an, avec 6 mois d'interruption	5 F + 5 M	orale	3, 5, 15	À une dose de 15 mg, on a observé une augmentation du taux d'azote uréique sérique (de moins du double). À toutes les doses, le taux de sodium sérique a diminué (jusqu'à une moyenne de 2 mEq/L) et le taux de potassium sérique a augmenté (jusqu'à une moyenne de 0,5 mEq/L).
Chien	18 jours	3 F + 3 M	orale	60, 90 avec et sans solution salée	L'administration d'une solution salée complémentaire prévenait l'augmentation du taux d'azote uréique sérique chez les chiens qui recevaient une dose de 60 mg pendant 6 jours suivie d'une dose de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	i.v.	60, 90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 mL/kg une heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 meq/mL) et une baisse du chlorure de sodium (en moyenne à 0,4 mEq/mL) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	orale	3, 30, 300 et 1 000	À une dose égale ou supérieure à 30 mg, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une diminution de la densité de l'urine. Une hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux a été observée et des morts sont survenues. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubules rénaux distaux et une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet lié au médicament n'a été observé à une dose de 3 mg.

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Résultats</b>
Chien	3 mois, avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoin 5M + 5F	orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu une dose de 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison de leur mauvais état physique. L'un des 6 chiens ayant reçu une dose de 30 mg a été sacrifié en raison de son mauvais état physique. À une dose égale ou supérieure à 10 mg, une augmentation du taux d'azote uréique sanguin et une dilatation des tubules rénaux ont été observées. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux deux doses les plus élevées. Les modifications sont réversibles car on n'a noté qu'une légère dilatation des tubules rénaux chez certains chiens ayant reçu une dose de 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
		3, 10 et 30 mg/kg/jour 3 M + 3 F			
		100 mg/kg/jour 8 M + 8 F			
		Rétablissement Témoin 2 M + 2 F			
Lapin	2 semaines	100 mg/kg/jour 5 M + 5 F 6 F	orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Une basophilie et une dilatation des tubules rénaux (considérées comme des séquelles de la nécrose) ont été observées après l'administration de 6 et de 13 doses chez des lapins n'ayant reçu aucune solution salée complémentaire. Deux lapins ayant reçu 6 doses et la solution salée présentaient également la même lésion rénale. Une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium a été notée chez un lapin qui n'avait bu qu'une très petite quantité de solution salée. Après l'administration de 1, 6 et 13 doses, on a relevé des augmentations de ces paramètres chez des lapins n'ayant pas reçu de solution salée.

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

## Études tératologiques (Lisinopril)

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris	25	100, 300, 1 000, 1 000 avec solution salée	orale	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. On a noté une augmentation de la fréquence de résorptions fœtales dans les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée complémentaire (aucune augmentation du taux d'azote uréique sérique).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	orale	Du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Cependant, une diminution du gain pondéral maternel a été constatée dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de solution salée. Le test de comportement en champ libre (mesure de l'activité spontanée) a montré une augmentation de l'activité à la 5 <sup>e</sup> semaine de postpartum chez les femelles F1 ayant reçu une dose de 300 mg avec ou sans solution salée, et à la 6 <sup>e</sup> semaine seulement chez les femelles ayant reçu une dose de 300 mg avec solution salée. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsque le test en champ libre a été répété chez les mâles et les femelles ayant reçu une dose de 300 mg avec ou sans solution salée à la 11 <sup>e</sup> semaine.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0, tous les groupes avec solution salée	orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a constaté une incidence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges des pattes antérieures, os iliaque et astragale ou calcanéum, ou les deux) considérée comme le résultat d'un effet fœtotoxique. À une dose de 1 mg, une fréquence élevée de résorptions fœtales a été observée chez une lapine.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0, 0,31, 0,125, 0,5	orale	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucune fœtotoxicité ni embryotoxicité n'a été observée à des doses toxiques pour la mère. Des doses de 0,125 et 0,5 mg ont entraîné la mort de mères, une diminution du gain pondéral et de la consommation d'aliments chez les mères ainsi qu'une augmentation des taux d'azote uréique sanguin, de créatinine et de potassium. En outre, des doses de 0,5 mg ont provoqué une diminution des taux sériques de sodium et de chlorure, une distension diffuse des tubules rénaux distaux et une dégénérescence tubulaire rénale.

## Études de fécondité, de gestation tardive et de lactation, avec évaluation post-natale (Lisinopril)

Espèce	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Durée de l'administration	Résultats
Rat	24 F + 24 M	orale	30, 100, 300 300 avec solution salée	Les mâles ont reçu le médicament pendant 78 jours avant l'accouplement et les femelles, du 15 <sup>e</sup> jour avant l'accouplement jusqu'à ce qu'elles soient sacrifiées le 20 <sup>e</sup> jour de gestation.	Une diminution du gain pondéral a été observée à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas reçu de solution salée complémentaire et pendant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de solution salée. Aucun effet sur la fertilité ni aucun effet tératogène n'a été constaté. On a noté une augmentation du taux de mortalité chez les ratons F1 (de 3 à 8 % c. à 1 % chez les témoins) du 1 <sup>er</sup> au 7 <sup>e</sup> jour de postpartum dans les groupes recevant des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans solution salée). Une diminution du poids moyen des ratons F1 (de 3 à 7 % inférieur à celui des témoins) le jour 0 de postpartum est survenue dans tous les groupes n'ayant pas reçu de solution salée.
Rat	20 F	orale	30, 100, 300 300 avec solution salée	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 21 <sup>e</sup> jour de postpartum	Du 2 <sup>e</sup> au 7 <sup>e</sup> jour de postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons (de 8 à 10 % c. à 0 % chez les témoins). Le 21 <sup>e</sup> jour de postpartum, une diminution du poids des ratons (inférieur de 8 % à celui des témoins) a été observée dans les groupes recevant des doses de 100 et de 300 mg sans solution salée. Aucun effet n'a été constaté dans le groupe recevant une solution salée. Le développement des ratons n'a pas été altéré.

## Études de génotoxicité (Lisinopril)

Étude	Épreuve	Dose	Résultats
Mutagenèse			
Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	Jusqu'à 2 000 µg/boîte de Petri  Jusqu'à 10 mg/boîte de Petri	Aucun signe d'activité mutagène.
Épreuve de mutagenèse <i>in vitro</i> sur des cellules de mammifères V-79 avec et sans activation métabolique	Cellule pulmonaire de hamster chinois	Jusqu'à 10 mM (4,42 mg/mL)	Aucun signe d'activité mutagène.
Altération de l'ADN			
Élution alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune cassure simple brin de l'ADN.
Évaluation chromosomique			
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire de hamster chinois	Jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Ne provoque aucune aberration chromosomique.
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	Jusqu'à 5 000 mg/kg	Aucune augmentation des aberrations chromosomiques.

## Études de cancérogénicité (Lisinopril)

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Souris Cri: CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F + 50 M	orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. Une diminution du gain pondéral (de 7 à 15 %) a été constatée chez les femelles à une dose de 135 mg. On a également noté une incidence accrue de néphrite chronique grave chez les femelles et les mâles recevant des doses de 45 et de 135 mg.
Rats Cri:CD(SD)BR	105 semaines	50 F + 50 M	orale	10, 30, 90 mg/kg/jour	Aucun signe d'activité cancérigène n'a été observé. On a noté une diminution du gain pondéral (de 5 à 14 %) au cours des 67 premières semaines de l'étude chez les rats mâles traités par le médicament. La prévalence de formations sacciformes focales au niveau des vaisseaux rétiniens était plus grande chez les rats recevant une dose de 30 ou de 90 mg que chez les témoins à la 100 <sup>e</sup> semaine de traitement. Une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubules rénaux chez des mâles traités par le médicament a été observée à la fin de l'étude (on considérait que la dose ne provoquant pas cet effet chez les mâles était de 1 mg, d'après les résultats d'une étude supplémentaire de 105 semaines au cours de laquelle des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour ont été administrées). On a noté une incidence accrue de néphrite chronique chez des femelles traitées par le médicament (la dose n'entraînant aucun effet est de 10 mg, d'après les résultats d'une étude supplémentaire de 105 semaines au cours de laquelle des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/jour ont été administrées).

## **Toxicité de l'hydrochlorothiazide**

Les études de toxicité aiguë et chronique ont montré que l'hydrochlorothiazide était relativement peu toxique. Des études de toxicité aiguë effectuées chez la souris ont permis d'établir que la DL<sub>50</sub> orale est supérieure à 10 000 mg/kg lorsque le produit est administré sous forme de suspension et que la DL<sub>50</sub> intraveineuse est égale à 884 mg/kg. Chez les rats, la DL<sub>50</sub> orale (suspension) est supérieure à 10 000 mg/kg et la DL<sub>50</sub> intrapéritonéale (suspension) est de 3130 mg/kg. Chez le lapin, la DL<sub>50</sub> intraveineuse est de 461 mg/kg et chez le chien, d'environ 1000 mg/kg. Les chiens ont toléré jusqu'à 2000 mg/kg par voie orale sans qu'aucun signe de toxicité ne se manifeste.

Des études de toxicité orale subaiguë chez le rat à des doses en suspension de 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour, cinq jours sur sept pendant trois semaines n'ont démontré aucun effet toxicologique. Trois des rats qui ont reçu 2000 mg/kg/jour du sel sodique de l'hydrochlorothiazide sont morts après le cinquième jour. La mort de ces rats a été attribuée à une pneumonie. Aucun effet toxicologique n'a été observé chez les autres animaux. Des chiens qui ont reçu des doses de 250, 500 et 1000 mg/kg, sept jours sur sept pendant 8 semaines, n'ont présenté aucun effet toxicologique marqué, mis à part un déséquilibre électrolytique.

Des études de toxicité orale chronique effectuées chez des rats à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg, cinq jours sur sept pendant 26 semaines, n'ont montré aucun effet toxicologique ni aucun changement dû à l'action du médicament à la nécropsie. Des chiens ont reçu des doses orales de 0, 125 et 250 mg/kg/jour, cinq jours sur sept pendant 26 semaines; puis 500 mg/kg/jour pendant sept semaines, suivies d'une période de 11 semaines sans médicament et d'une autre période de traitement de 500 mg/kg/jour, sept jours sur sept pendant 8 semaines. On a noté une légère baisse du potassium sérique, et l'examen macroscopique a révélé de légers dépôts d'un précipité cristallin jaune dans la vessie de deux des douze chiens. Les études histomorphologiques n'ont montré aucun changement relié à la prise du médicament.

On a administré de l'hydrochlorothiazide à des rats dans une étude s'étendant sur deux portées, à des souris dans une étude portant sur deux générations et à des lapins dans une épreuve de grossesse établie. Aucune de ces études n'a montré que l'hydrochlorothiazide causait des effets tératogènes. Les rats qui ont survécu jusqu'au sevrage ou jusqu'à la maturité n'ont présenté aucun effet relié au traitement.

## Toxicologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Effets
Rat	2 semaines	10 M + 10 F	orale	Lisinopril 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour Lisinopril/HCTZ* 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Une diminution du gain pondéral ainsi qu'une baisse du taux de chlorure sérique ont été observées dans tous les groupes traités par l'association médicamenteuse. Une augmentation du taux d'azote uréique sérique a été notée dans les groupes ayant reçu les deux doses les plus élevées de l'association médicamenteuse. Un rat dans chacun des groupes recevant 10/10 et 30/10 mg/kg/jour a présenté une dégénérescence des tubules rénaux et une gastrite ou un ulcère gastrique. Un autre rat qui recevait une dose de 30/10 mg/kg/jour a également été atteint d'un ulcère gastrique, sans toutefois présenter de lésion rénale. Une diminution du poids cardiaque moyen (chez les femelles) a été constatée dans tous les groupes recevant l'association médicamenteuse.
Rat	14 semaines	25 M + 25 F	orale	Étude de toxicité avec nécropsie après un mois d'interruption Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Une augmentation du taux d'azote uréique sérique et une diminution du gain pondéral, des taux de sodium et de chlorure sériques ainsi que du poids cardiaque moyen ont été notées à toutes les doses. Une nécrose focale très légère de la muqueuse du fond de l'estomac s'est produite dans les groupes recevant les 2 doses les plus élevées. On a observé une plus grande incidence de basophilie focale des tubules rénaux chez les animaux traités par le médicament que chez les animaux témoins.
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Tout au long de l'étude, tous les animaux présentaient un gain pondéral moyen inférieur de 5 à 25 % environ à celui des animaux témoins. Le taux moyen d'azote sérique était généralement de deux à trois fois plus élevé chez les animaux traités par le médicament que chez les animaux témoins. On n'a noté que de très légères modifications des autres paramètres biochimiques sériques. On a observé une diminution des paramètres érythrocytaires et du poids cardiaque à toutes les doses ainsi qu'une augmentation du poids des reins aux deux doses les plus élevées. Dans chaque groupe traité par le médicament, entre 2 et 5 rats ont présenté une minéralisation de la jonction cortico-médullaire rénale. On a constaté la présence de petits ou très petits foyers de nécrose de la muqueuse gastrique chez 5 rats parmi ceux recevant la dose la plus élevée. Une néphrite chronique et un début de basophilie des tubules rénaux ont été notés chez des rats traités et des rats témoins, mais on observait une incidence accrue de ces troubles chez les rats traités.



<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose</b>	<b>Effets</b>
Chien	2 semaines	3 M + 3 F	orale	Lisinopril 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour Lisinopril/HCTZ 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	La perte de poids moyenne observée chez les chiens ayant reçu une dose de 30 mg/kg/jour de lisinopril ou une dose de 10 ou de 30 mg/kg/jour de lisinopril avec de l'hydrochlorothiazide était probablement liée au traitement. Une augmentation des taux sériques d'azote uréique, de créatinine et de phosphore a été notée chez les chiens ayant reçu les deux doses les plus élevées de l'association médicamenteuse. À ces doses, des animaux présentaient une dégénérescence des tubules rénaux et une déplétion lymphoïde secondaire ainsi que des lésions gastro-intestinales. À la dose la plus élevée, on a noté une augmentation des taux d'ALAT, de phosphatase alcaline, de potassium et de calcium, une diminution du taux de chlorure sérique, une nécrose des hépatocytes et une minéralisation du pilier du cœur.
Chien	14 semaines	5 M + 5 F	orale	Étude de toxicité avec nécropsie après un mois d'interruption Lisinopril/HCTZ 0/0, 1/10, 3/10, 10/10 mg/kg/jour	Trois chiens ayant reçu 10/10 mg/kg/jour de lisinopril et d'hydrochlorothiazide ont montré des signes physiques attribuables au traitement, notamment une baisse d'activité, une déshydratation et une anorexie. Une hausse marquée des concentrations sériques d'azote uréique (de 128,4 à 271,5 mg/100 mL), de créatinine (de 5,1 à 11.5 mg/100 mL) et de phosphore (de 9,2 à plus de 16,0 mg/100 mL) a été observée dans le dernier prélèvement effectué chez trois chiens qui avaient reçu 10/10 mg/kg/jour de lisinopril et d'hydrochlorothiazide et qui ont été sacrifiés après 11 ou 18 doses en raison de leur mauvais état physique. Ces chiens présentaient une nécrose des tubules rénaux et une déplétion lymphoïde secondaire ainsi que des lésions gastro-intestinales. À une dose de 3/10 mg/kg/jour, on a noté une augmentation du taux d'azote uréique sérique. À toutes les doses, on a constaté une diminution du taux sérique de sodium, de potassium et de chlorure probablement causée par l'hydrochlorothiazide.

<b>Espèce</b>	<b>Durée</b>	<b>N<sup>bre</sup> d'animaux par groupe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose</b>	<b>Effets</b>
Chien	27 semaines	3 M + 3 F	orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 0,3/1, 1/3, 3/10 mg/kg/jour	Tous les chiens recevant 3/10 mg/kg/jour ont présenté une élévation du taux d'azote uréique sérique et on a noté chez certains une augmentation du taux de créatinine sérique. Le traitement à cette dose a eu un effet marqué chez un chien chez qui on a observé une hausse des taux sériques d'azote uréique, de créatinine, de glucose, de TGO et de TGP ainsi qu'une baisse des taux sériques de sodium, de chlorure et de potassium. Ce chien a été sacrifié à la 5 <sup>e</sup> semaine. Il présentait une dégénérescence des tubules rénaux et une déplétion lymphoïde secondaire ainsi que des lésions gastro-intestinales. Une diminution passagère des paramètres érythrocytaires et du taux de sodium sérique a été notée à la dose la plus élevée. À la nécropsie, les mâles de ce groupe présentaient une légère hypertrophie des tubules rénaux proximaux probablement attribuable à une hypokaliémie. À des doses de 0,3/1 et de 1/3 mg/kg/jour, les seules modifications observées étaient une diminution des taux sériques de potassium et de chlorure et une augmentation du taux d'azote uréique sérique (à la dose de 1/3 mg/kg/jour).

\* Hydrochlorothiazide

## Tératologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Effets
Souris	4 semaines	25 F	orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % – du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Aucune mort n'est survenue chez les mères et aucun avortement lié au traitement ne s'est produit. Dans tous les groupes traités, aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le poids moyen des fœtus vivants et sur le nombre de fœtus vivants et morts. On a noté une augmentation proportionnelle à la dose administrée de l'incidence de malformations du squelette indiquant l'existence d'une relation dose-effet. De plus, on a constaté une incidence accrue de côtes lombaires, une variation squelettique, chez les groupes traités. Toutes les malformations du squelette, à l'exception de la vertèbre supplémentaire chez le fœtus, se sont produites chez des souris n'ayant reçu aucune solution salée complémentaire, à une fréquence comparable à celle observée dans les groupes témoins d'autres études. Certaines de ces malformations ont été notées dans le groupe témoin de la présente étude. Une répétition de cette étude n'a mis en évidence chez le fœtus aucune malformation du squelette liée au traitement.
Rat	4 semaines	25 F	orale	Lisinopril/HCTZ 0/3, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % – du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	On a noté, dans le groupe recevant 90/10 mg/kg/jour de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, une nette diminution ( $p \leq 0,05$ ) du nombre de fœtus vivants par femelle gravide. La toxicité du médicament chez les mères était évidente dans tous les groupes traités ne recevant aucune solution salée complémentaire. Une baisse importante ( $p \leq 0,05$ ) du poids des fœtus vivants liée au traitement a été observée dans tous les groupes traités ne recevant aucune solution salée. Dans le groupe recevant la dose de 90/10 mg/kg/jour et la solution saline, le poids des fœtus était comparable à celui des témoins. On a noté une incidence accrue de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres dans les groupes recevant des doses de 30/10 et 90/10 mg/kg/jour sans solution salée complémentaire, un effet considéré comme étant embryotoxique. L'ossification n'a pas été retardée dans les groupes recevant 10/10 mg/kg/jour et 90/10 mg/kg/jour avec la solution salée.

Espèce	Durée	N <sup>bre</sup> d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose	Effets
Rat	4 semaines	20 ou 22 F	orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 30/10, 90/10 mg/kg + solution salée à 0,9 % – du 6 <sup>e</sup> au 17 <sup>e</sup> jour de gestation	La fœtotoxicité s'est manifestée par une baisse du poids des fœtus vivants liée au traitement à toutes les doses chez les animaux ne recevant aucune solution salée complémentaire. Cette baisse était significative sur le plan statistique ( $p \leq 0,05$ ) dans les groupes recevant 30/10 et 90/10 mg/kg/jour. Les résultats de cette étude confirmaient ceux de l'étude précédente. On a noté un retard de l'ossification compatible avec la diminution du poids des fœtus vivants à toutes les doses chez les animaux ne recevant aucune solution salée complémentaire. La toxicité du médicament chez les mères était évidente dans tous les groupes traités ne recevant aucune solution salée.

## **Mutagenicité**

### Lisinopril et Hydrochlorothiazide

Les résultats d'une batterie d'épreuves de mutagenèse et d'aberration chromosomique (test d'Ames, mutagenèse cellulaire dans des cellules de mammifère, élution alcaline *in vitro* pour la détection de bris de l'ADN simple brin, épreuve d'aberration chromosomique *in vitro* dans des cellules d'ovaire de hamster chinois et épreuve d'aberration chromosomique *in vivo* dans des cellules de moelle osseuse de souris) n'ont révélé aucun potentiel génotoxique pour l'association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide.

## RÉFÉRENCES

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL.  
Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertension* 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. *Current 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(Suppl3):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(Jan 1); 53(1):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 produit de Zestoretic<sup>®</sup>. AstraZeneca Canada Inc., Numéro de contrôle : 173816, le 11 juillet 2014.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

**Pr Mylan-Lisinopril HCTZ**  
**comprimés de lisinopril et hydrochlorothiazide, Norme du**  
**fabricant**  
**10 mg/12.5 mg, 20 mg/ 12.5 mg and 20 mg/25 mg**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Lisinopril HCTZ et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Lisinopril HCTZ. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.**

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Raisons d'utiliser ce médicament :**

Mylan-Lisinopril HCTZ abaisse la tension artérielle.

**Effets de ce médicament :**

Mylan-Lisinopril HCTZ 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). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par «PRIL». Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou «pilule qui élimine l'eau». Il augmente la quantité d'urine et contribue ainsi à abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais aide plutôt à la maîtriser. Il est donc important de continuer à prendre Mylan-Lisinopril HCTZ régulièrement, même si vous vous sentez bien.

**Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas Mylan-Lisinopril HCTZ :

- Si vous êtes allergique au lisinopril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation.
- Si vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicinal finit par «MIDE».
- Si vous avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue. Cette réaction se manifeste par l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, à votre

infirmière ou à votre pharmacien que cela vous est arrivé.

- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et que vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie des reins.
- Si vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique transmis par les liens familiaux. Cette affection peut être déclenchée par différents facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une chirurgie dentaire.
- Si vous êtes atteint de certaines maladies rénales, avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre Mylan-Lisinopril HCTZ pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort.
- Si vous allaitez. Mylan-Lisinopril HCTZ passe dans le lait maternel.

**Ingrédients médicinaux :**

le lisinopril et l'hydrochlorothiazide.

**Ingrédients non médicinaux importants :**

Les autres ingrédients inactifs de Mylan-Lisinopril HCTZ comprennent le phosphate de calcium dibasique, le stéarate de magnésium, le mannitol, l'amidon et le talc. Les comprimés dosés à 10/12,5 mg et à 20/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

**Formes posologiques :**

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide : 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**

**Mylan-Lisinopril HCTZ ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Mylan-Lisinopril HCTZ, veuillez cesser de prendre le médicament et consultez votre médecin le plus rapidement possible.**

AVANT de commencer à prendre Mylan-Lisinopril HCTZ, mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien si vous :

- Avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline.
- Avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie spécifique contre les piqûres d'abeille ou de guêpe ou encore avez des allergies.
- Présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.



- Souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie ou des reins.
- Êtes atteint de lupus, de goutte ou d'asthme.
- Êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau»).
- Prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec Mylan-Lisinopril HCTZ n'est pas recommandée.
- Prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par «SARTAN».
- Suivez un régime hyposodé.
- Êtes sous dialyse.
- Recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate sodique).
- Avez moins de 18 ans.
- Subissez une aphérese des LDL (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang).

**L'hydrochlorothiazide que contient Mylan-Lisinopril HCTZ peut causer des troubles oculaires d'apparition soudaine :**

- **Myopie** : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine.
- **Glaucome** : pression accrue dans l'oeil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.

Ces troubles oculaires sont liés à Mylan-Lisinopril HCTZ et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament.

Vous pourriez développer une sensibilité au soleil en prenant Mylan-Lisinopril HCTZ. Vous devez vous exposer le moins possible au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous allez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie, assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste que vous prenez Mylan-Lisinopril HCTZ.

**Conduite et utilisation de machines :** Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à Mylan-Lisinopril HCTZ. Des étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses peuvent se produire. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les suppléments de vitamines et de minéraux et ceux d'origine naturelle, ou les traitements de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Mylan-Lisinopril HCTZ :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) : peut être utilisée pour traiter un syndrome néphrotique et dans des tests diagnostiques.
- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur) : peuvent entraîner une tension artérielle basse (hypotension) et des étourdissements quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.
- Amantadine : utilisée pour traiter la grippe et atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Antiacides.
- Médicament anticancéreux, notamment le cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale.
- Résines chélatrices des acides biliaires : utilisées pour abaisser le cholestérol.
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques «pilules qui éliminent l'eau», les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), le diazoxide, la méthildopa et les bêta-bloquants comme l'aténolol, le métoprolol, le propranolol, les bloqueurs des canaux calciques tels que la fêlodipine, l'amlodipine, la nifédipine, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II tels que le candésartan, le valsartan et le losartan. Lorsqu'ils sont pris en association avec Mylan-Lisinopril HCTZ, ils peuvent provoquer une baisse excessive de la tension artérielle.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Capsaïcine : ingrédient de certaines crèmes utilisées pour soulager les douleurs arthritiques.
- Corticostéroïdes : utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Cyclosporine : utilisée pour traiter les maladies autoimmunes.
- Digoxine : médicament pour le coeur.

- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, y compris l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Or (aurothiomalate sodique) : utilisé pour traiter les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
- Médicaments pour traiter la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide.
- Lithium : utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Rituximab : utilisé pour traiter le cancer, le rejet de greffes et certaines maladies auto-immunes.
- Myorelaxants : utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine.
- Tétracyclines : antibiotiques.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez Mylan-Lisinopril HCTZ exactement comme votre médecin l'a prescrit.

Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

Mylan-Lisinopril HCTZ peut être pris avec ou sans aliments. Si la prise de Mylan-Lisinopril HCTZ cause des maux d'estomac, on peut le prendre avec des aliments ou du lait.

#### Dose habituelle pour adultes :

La posologie de Mylan-Lisinopril HCTZ doit être personnalisée et le médicament est pris une fois par jour.

Il peut être prescrit comme suit :

Un comprimé de 10/12,5 mg

Ou,

Un ou deux comprimés de 20/12,5 mg,

Un ou deux comprimés de 20/25 mg.

#### Surdose

Si vous croyez avoir pris une dose trop forte de Mylan-Lisinopril HCTZ, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre votre dose durant la journée, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires observés peuvent inclure :

- Étourdissements
- maux de tête
- toux
- somnolence, fatigue, faiblesse
- éruption cutanée
- douleur abdominale, maux d'estomac, perte d'appétit, constipation
- douleurs musculaires

**Si l'un des ces effets vous affecte gravement, mentionnez le à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.**

Mylan-Lisinopril HCTZ peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces tests et interprétera les résultats.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une assistance médicale immédiate
		Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	<b>Hypotension :</b> étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout	√		
	<b>Hausse ou baisse du taux sanguin de potassium :</b> battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	
Peu fréquent	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			
<b>Troubles rénaux :</b> diminution des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√	
<b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
<b>Hauise du taux de sucre dans le sang :</b> mictions fréquentes, soif et faim	√		
<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battement de cœur irréguliers		√	
<b>Rare</b>		√	
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses (<<bleus>>), saignements, fatigue et faiblesse		√	
<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe		√	
<b>Très rare</b>			√
<b>Érythrodermie bulbeuse avec épidermolyse :</b> peau qui pèle			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez une assistance médicale immédiate
	Seulement pour les cas graves	Dans tous les cas	
	gravement, particulièrement au niveau de la bouche et des yeux		
<b>Inconnu</b>	<b>Troubles oculaires :</b> - <b>Myopie :</b> myopie ou vision trouble d'apparition soudaine - <b>Glaucome :</b> pression accrue dans l'œil, douleur oculaire		√
	<b>Anémie :</b> fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√
	<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements		√
	<b>Hallucinations :</b> le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas là		√
	<b>Réactions lupoïdes :</b> associées à de la fièvre, à un malaise, à des douleurs articulaires, à de la myalgie, à de la fatigue, etc. Il peut y avoir activation de ces réactions, ou aggravation d'un état lupique.		√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti durant la prise de Mylan-Lisinopril HCTZ, veuillez communiquer avec votre médecin, infirmière ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conservez Mylan-Lisinopril HCTZ à température ambiante contrôlée (entre 15°C - 30° C). Veillez à ce que le contenant soit hermétiquement fermé. Conservez à l'abri de la lumière.
- Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Ne transférez pas les comprimés Mylan-Lisinopril HCTZ dans un autre contenant.
- **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas Mylan-Lisinopril HCTZ après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés don't vous n'avez plus besoin doivent être éliminés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.
- **N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir terminé tous les comprimés.

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

**REMARQUE :** Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 01 décembre 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)