

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup> **SANDOZ LISINOPRIL HCT**

lisinopril et hydrochlorothiazide

Comprimés à 10 mg lisinopril (sous forme lisinopril dihydrate) / 12,5 mg hydrochlorothiazide, orale

Comprimés à 20 mg lisinopril (sous forme lisinopril dihydrate) / 12,5 mg hydrochlorothiazide, orale

Comprimés à 20 mg lisinopril (sous forme lisinopril dihydrate) / 25 mg hydrochlorothiazide, orale

Norme Fabricant

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / diurétique (C09BA03)

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
21 novembre, 2007

Date de révision :  
26 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282392

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, Ophtalmologique	2022-03
7 Mises en garde et précautions, Ophtamologique	2024-05

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....	4
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose omise .....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	18
7.1.1 Femmes enceintes.....	18
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants.....	18
7.1.4 Personnes âgées.....	19

<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>19</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	19
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	20
8.4	Résultats de laboratoire anormaux: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	22
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	23
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>27</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	27
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.4	Interactions médicament-médicament .....	28
9.5	Interactions médicament-aliment .....	41
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	41
9.7	Interactions médicament-test de laboratoire.....	41
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>41</b>
10.1	Mode d'action .....	41
10.2	Pharmacodynamique .....	42
10.3	Pharmacocinétique .....	43
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>46</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>46</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>47</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>47</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>48</b>
14.1	Essais cliniques par indication.....	48
14.3	Études comparatives de biodisponibilité .....	48
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>51</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE .....</b>	<b>51</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIENT.....</b>	<b>65</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>66</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) est indiqué dans :

- Le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour lesquels une thérapie combinée est appropriée.

Sandoz Lisinopril HCT n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une hypotension symptomatique peut se produire chez les patients qui entreprennent simultanément un traitement avec lisinopril et un diurétique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Sandoz Lisinopril HCT n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension](#)).

#### 1.1 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En général, des doses similaires de lisinopril entraînent une réponse de la tension artérielle et des effets indésirables semblables chez les patients jeunes et les patients plus âgés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez :

- Les patients présentant une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- Les patients qui présentent une allergie connue aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- Les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique ou d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Œdème de Quincke](#));

- Les patientes qui sont enceintes, qui ont l'intention de le devenir ou qui sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates ([7.1.1 Femmes enceintes](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#));
- Les patientes qui allaitent (voir [7.1.2 Allaitement](#));
- Les patients atteints d'anurie, en raison de la composante hydrochlorothiazide;
- Les patients qui sont hypersensibles à d'autres médicaments dérivés des sulfamides;
- Les patients qui prennent en concomitance du sacubitril/valsartan en raison d'un risque accru d'oedème de Quincke;
- Les patients qui prennent des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
  - un diabète sucré (de type 1 ou de type 2);
  - une insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou
  - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine \[SRA\]](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- Les patients qui prennent des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui présentent :
  - un diabète sucré (type 1 ou 2) accompagné de lésions à des organes cibles;
  - une insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou
  - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse comporte des risques de morbidité et de mortalité pour le fœtus en développement. Lorsqu'une grossesse est détectée, Sandoz Lisinopril HCT doit être interrompu dès que possible (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée. Les combinaisons fixes ne conviennent pas au traitement initial. La dose de Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée au moyen d'un ajustement individuel de chacun des composants du médicament.
- Les patients n'ont généralement pas besoin de doses supérieures à 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour, en particulier en association avec des antihypertenseurs.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de chaque composant doit être établie séparément. Si les doses ainsi déterminées correspondent à cette association médicamenteuse fixe, l'utilisation de Sandoz Lisinopril HCT peut être plus commode dans la gestion des patients. Si un ajustement de la posologie devient nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est conseillé d'administrer les deux médicaments séparément.

Une fois l'ajustement individuel de chacun des composants du médicament effectué avec succès comme décrit ci-dessous, un comprimé de Sandoz Lisinopril HCT 10 mg / 12,5 mg, ou un ou deux comprimés 20 mg / 12,5 mg ou 20 mg / 25 mg une fois par jour peut être remplacé si les doses ajustées sont identiques à ceux de la combinaison fixe (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

#### Monothérapie de lisinopril

Pour une monothérapie au lisinopril, la dose initiale recommandée chez les patients 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 du lisinopril est de 10 à 40 mg administrés en une dose quotidienne unique. L'effet anti-hypertensif peut

s'estomper vers la fin de l'intervalle posologique quel que soit la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. Ceci peut être évalué en mesurant la tension artérielle juste avant l'administration pour déterminer si la tension est maîtrisée pendant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, une augmentation de la dose doit être envisagée. La dose quotidienne maximale utilisée au cours des études cliniques contrôlées de longue durée était de 80 mg par jour.

Si la tension artérielle n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, une faible dose d'un diurétique peut être ajoutée. Il a été démontré qu'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide fournit un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de réduire la dose de lisinopril.

### **Patients traités par un diurétique**

Chez les patients actuellement traités par un diurétique, une hypotension symptomatique peut occasionnellement survenir après la dose initiale de lisinopril. Le diurétique doit, si possible, être interrompu pendant 2 à 3 jours avant le début du traitement avec le lisinopril afin de réduire le risque d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). La posologie du lisinopril doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

Si la tension artérielle du patient n'est pas maîtrisée avec le lisinopril seul, le traitement diurétique peut être repris tel que décrit ci-dessus.

Si le diurétique ne peut pas être arrêté, une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul doit être administrée et le patient doit rester sous surveillance médicale pendant au moins 2 heures et jusqu'à ce que la tension artérielle soit stabilisée pendant au moins une heure additionnelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En règle générale, un traitement diurétique concomitant n'est pas nécessaire lorsque Sandoz Lisinopril HCT est utilisé.

### **Ajustement posologique en présence de pathologies**

**Insuffisance rénale:** Chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 30 mL/min, l'ajustement posologique habituel des composants individuels est nécessaire.

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportés chez des sujets dialysés avec des 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 par un inhibiteur de l'ECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Pour les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale de lisinopril est de 2,5 à 5,0 mg/jour. La posologie peut ensuite être augmentée jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

Lorsqu'un traitement diurétique concomitant est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 mL/min), un diurétique de l'anse, plutôt qu'un diurétique thiazidique, est préférable pour une utilisation avec le lisinopril. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'association lisinopril-hydrochlorothiazide en comprimés n'est pas recommandée.

#### **Ajustement posologique dans les populations particulières**

**Enfants et adolescents (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour un usage pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#))

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérabilité du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide administrés en concomitance étaient similaires chez les patients hypertendus âgés et plus jeunes. D'après les études pharmacocinétiques, des ajustements posologiques additionnels peuvent devoir être considérés. (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#))

#### **4.4 Administration**

Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Le comprimé ne doit pas être écrasé, coupé ou mâché.

Sandoz Lisinopril HCT doit être pris à la même heure chaque jour.

#### **4.5 Dose omise**

Si le patient oublie une dose, il doit être avisé de ne pas prendre de dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée et de simplement retourner à son horaire habituel.

### **5 SURDOSAGE**

On ne dispose d'aucune donnée sur le traitement du surdosage par lisinopril et hydrochlorothiazide. Un traitement de soutien doit être administré en fonction des symptômes présents. On doit interrompre l'administration de Sandoz Lisinopril HCT 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**

Les symptômes du surdosage comprennent l'hypotension sévère, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients surdosés doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. Des mesures pour empêcher l'absorption et des méthodes pour accélérer l'élimination devraient



être employées. En cas d'hypotension sévère, placez le patient en position de choc et infusez immédiatement une solution saline normale par voie intraveineuse. Les vasopresseurs, y compris l'angiotensine II, peuvent être envisagés si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation par hémodialyse. Éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée en polyacrylonitrile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)). Les taux sériques d'électrolytes et de créatinine doivent être surveillés fréquemment.

### 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 les arythmies cardiaques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec votre centre antipoison régional.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé : 10 mg / 12,5 mg, 20 mg / 12,5 mg et 20 mg / 25 mg	Amidon de maïs, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, mannitol et stéarate de magnésium.  Les comprimés 10 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer.

Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) est offert en comprimés de 10 mg/12,5 mg, 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg.

Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT, 10 mg lisinopril/12,5 mg hydrochlorothiazide, sont orange, ronds, biconvexes, et sont grave avec l'inscription «10 12» sur un côté et «SZ» de l'autre

côté. Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT 10 mg/12.5 mg sont disponibles en plaquettes de 30 comprimés (2 plaquettes de 15 comprimés) et en bouteilles de 100.

Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT, 20 mg lisinopril/12,5 mg hydrochlorothiazide, sont blancs, ronds, biconvexes, et sont grave avec l'inscription «20 12» sur un côté et «SZ» de l'autre côté. Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT 20 mg/12,5 mg sont disponibles en plaquettes de 30 comprimés (2 plaquettes de 15 comprimés) et en bouteilles de 100.

Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT, 20 mg lisinopril/25 mg hydrochlorothiazide sont orange, ronds, biconvexes, et sont grave avec l'inscription «20 25 » sur un côté et «SZ» de l'autre côté. Les comprimés Sandoz Lisinopril HCT 20 mg/25 mg sont disponibles en plaquettes de 30 comprimés (2 plaquettes de 15 comprimés) et en bouteilles de 100.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

#### **Cancer de la peau non mélanique**

Un risque accru de cancer de la peau autre que le mélanome (NMSC) [carcinome basocellulaire (BCC) et carcinome épidermoïde (SCC) de la peau] après un traitement par hydrochlorothiazide a été signalé dans certaines études épidémiologiques. Le risque peut être plus élevé avec l'augmentation de l'utilisation cumulative (voir [8.5 Effets indésirables après commercialisation](#)). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide peut être un mécanisme possible du NMSC (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE; Hydrochlorothiazide](#))

Les patients prenant de l'hydrochlorothiazide doivent être informés du risque potentiel de NMSC. Il faut leur conseiller de vérifier régulièrement leur peau pour détecter de nouvelles lésions ainsi que des modifications de celles existantes, et de signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Il faut également conseiller aux patients de limiter leur exposition au soleil, d'éviter l'utilisation d'équipements de bronzage en salle et d'utiliser une protection adéquate (par exemple, un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements et un chapeau) lorsqu'ils sont exposés au soleil ou à la lumière UV pour minimiser le risque de cancer de la peau.

Des alternatives à l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagées pour les patients qui présentent un risque particulièrement élevé de NMSC (par exemple couleur de peau claire, antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, traitement

immunosuppresseurs en cours, etc.) (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

## **Appareil cardiovasculaire**

**Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) :** Il existe des preuves que la co-administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tels que le composant lisinopril de Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou type 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Par conséquent, l'utilisation de Sandoz Lisinopril HCT en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, un composant de Sandoz Lisinopril HCT, 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, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'ARA chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

Si un traitement par double blocage est jugé nécessaire, il doit être instauré sous la supervision d'un spécialiste et sous une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

### **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. Il est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive par un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Par conséquent, Sandoz Lisinopril HCT ne doit pas être utilisé pour démarrer un traitement ou lorsqu'un ajustement de la dose est nécessaire. L'hypotension sévère est également un risque dans l'hypertension rénovasculaire rénine-dépendante; Sandoz Lisinopril HCT n'est pas indiqué pour cette affection (voir [1 INDICATIONS](#)). Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, une chute excessive de la tension artérielle pourrait provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Étant donné que la pression artérielle pourrait potentiellement chuter, les patients à risque d'hypotension doivent commencer le traitement par lisinopril sous surveillance

médicale très étroite, généralement dans un hôpital. Ces patients doivent être suivis de près pendant les 2 premières semaines de traitement, et chaque fois que la dose de lisinopril ou d'hydrochlorothiazide est augmentée. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, avec ou sans insuffisance rénale associée, une hypotension excessive a été observée et peut être associée à une oligurie et/ou une azotémie progressive, et rarement à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal, et si nécessaire, recevoir une perfusion intraveineuse de sérum physiologique. Une réponse hypotensive transitoire peut ne pas être une contre-indication à d'autres doses. Ceux-ci peuvent généralement être administrés aux patients hypertendus sans difficulté une fois que la pression artérielle a augmenté après une expansion volumique. La réinstitution du traitement à des doses réduites, ou la réinstitution avec l'un ou l'autre des composants seuls, doit être envisagée.

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

Sandoz Lisinopril HCT doit être administré avec prudence aux patients atteints de cardiomyopathie ou hypertrophique.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par Sandoz Lisinopril HCT. Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

### **Oreille/nez/gorge**

**Toux** : Une toux sèche et persistante, qui disparaît habituellement seulement après l'arrêt ou la diminution de la dose de Lisinopril et hydrochlorothiazide, a été signalée.

Une telle possibilité doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

### **Système endocrinien et métabolisme**

**Métabolisme**: Le traitement thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. Un ajustement posologique des hypoglycémifiants peut être nécessaire (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Des hausses de la glycémie et des taux de cholestérol et de triglycérides peuvent être associées à un traitement par des diurétiques thiazidiques.

**Hyperuricémie** : Une hyperuricémie peut survenir ou une goutte aiguë peut être précipitée chez certains patients recevant un traitement thiazidique.

**Taux sérique d'iode lié aux protéines (ILP)** : Les thiazidiques peuvent diminuer les taux sériques de PBI sans signes de troubles thyroïdiens. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'effectuer des tests de la fonction parathyroïdienne.

**Hypomagnésémie** : Il a été démontré que les thiazidiques augmentent l'excrétion de magnésium; cela peut entraîner une hypomagnésémie.

**Hypercalcémie**: 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 être le signe d'une hyperparathyroïdie dissimulée.

**Hyperkaliémie** : Dans les essais cliniques, une l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) est survenue chez environ 1,4 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales avec la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a pas entraîné l'interruption du traitement. Les facteurs de risque de développement d'une hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'administration concomitante de diurétiques d'épargne potassique (p. ex. spironolactone, triamtèrene ou amiloride), de suppléments de potassium, d'autres médicaments pouvant augmenter les taux de potassium (p. ex. héparine, co-trimoxazole), et/ou de substituts de sel contenant du potassium (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## Hématologique

**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 l'incidence est rare. Une surveillance périodique de la numération des globules blancs doit être envisagée, en particulier chez les patients présentant une maladie vasculaire du collagène et une maladie rénale.

## Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Une hépatite (avec une progression très rare vers l'insuffisance hépatique), un ictère (hépatocellulaire et/ou cholestatique) et des hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement par le lisinopril chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes.

Dans la plupart des cas, les changements ont été inversés lors de l'arrêt du médicament et d'un suivi médical approprié.

Si le patient recevant Sandoz Lisinopril HCT éprouve des symptômes inexplicables, surtout au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement, il est recommandé d'effectuer une série complète de tests de la fonction hépatique et toute autre investigation nécessaire. L'arrêt de Sandoz Lisinopril HCT doit être envisagé le cas échéant.

Il n'y a pas d'études adéquates chez les patients atteints de cirrhose et/ou de dysfonctionnement hépatique. Sandoz Lisinopril HCT doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients présentant des anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, des tests de la fonction hépatique de base doivent être obtenus avant l'administration du médicament et une surveillance étroite de la réponse et des effets métaboliques doit être appliquée (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

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

## **Immunitaire**

**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.

**Lupus érythémateux disséminé:** La possibilité d'exacerbation ou d'activation du lupus érythémateux disséminé a été rapportée chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

**Œdème de Quincke:** Un œdème de Quincke a été rarement signalé chez les patients traités par lisinopril et hydrochlorothiazide et 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 choc. En cas d'œdème de Quincke, Sandoz Lisinopril HCT doit être immédiatement interrompu et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à ce que l'enflure disparaisse. Lorsque l'œdème se limite à la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

Cependant, en cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, susceptible de provoquer une obstruction des voies respiratoires, et en particulier dans les cas où il y a eu des antécédents de chirurgie des voies respiratoires, un traitement d'urgence doit être administré rapidement lorsque cela est indiqué. Cela comprend l'administration sous-cutanée d'adrénaline/épinéphrine (0,5 ml 1 :1000) et/ou le maintien d'une perméabilité des voies

respiratoires. Le patient doit être sous surveillance médicale étroite jusqu'à ce que la résolution complète et durable des symptômes se soit produite.

Les patients recevant à la fois un inhibiteur de l'ECA et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (par ex., alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA a été rapportée comme étant plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non lié au traitement par un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke pendant qu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients recevant un traitement concomitant d'un inhibiteur de l'ECA et d'un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus), un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) ou un activateur tissulaire du plasminogène peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke. Des précautions doivent être prises lors de l'initiation d'un traitement par inhibiteur de l'ECA chez des patients prenant déjà un inhibiteur de mTOR, ou un inhibiteur de NEP ou vice versa. Il convient de surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après le début de la perfusion d'activateur tissulaire du plasminogène (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane :** Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients dialysés avec des membranes à haut flux (p. ex. polyacrylonitrile [PAN] et au cours de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextrane) et traités de manière concomitante par un inhibiteur de l'ECA.

La dialyse doit être arrêtée immédiatement si des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension sévère surviennent. Les symptômes ne sont pas soulagés par des antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'agent antihypertenseur.

**Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation:** Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles ont été rapportés chez des patients recevant des inhibiteurs 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 sont réapparues lors d'une nouvelle administration par inadvertance.

**Réactions nitritoïdes – Or :** 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 de sodium) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## **Ophthalmologique**

### **Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire :**

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique, menant à un épanchement choroïdien associé à une lacune du champ visuel, à une myopie transitoire aiguë et/ou à un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle d'apparition soudaine, une vision floue ou une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement médicamenteux. Le glaucome à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente.

Le principal recours thérapeutique est de cesser la prise de Sandoz Lisinopril HCT le plus rapidement possible. Des traitements médicaux ou chirurgicaux immédiats peuvent devoir être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intraoculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de développer un glaucome à angle fermé aiguë.

## **Considérations périopératoires**

**Chirurgie/anesthésie :** Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou lors d'une anesthésie avec des agents hypotenseurs, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II, à la suite de la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension survient et considérée comme due à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion volumique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les thiazidiques peuvent augmenter la réactivité à la tubocurarine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## **Fonction rénale**

**Insuffisance rénale :** À la suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), des changements de la fonction rénale ont été observés chez des personnes prédisposées. Chez les patients dont la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du SRAA, comme les patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale, une sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou une insuffisance cardiaque congestive sévère, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients prédisposés, l'emploi concomitant de diurétiques peut encore augmenter le risque.



L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le composant lisinopril de Sandoz Lisinopril HCT, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'utilisation de Sandoz Lisinopril HCT doit inclure une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être appropriés pour une utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est de 30 mL/min ou moins, c'est-à-dire en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

**Azotémie** : L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une azotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si la fréquence de l'azotémie et de l'oligurie augmente au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive sévère, le diurétique doit être arrêté.

## Respiratoire

**Toxicité respiratoire aiguë** : De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, y compris le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes ou heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comprennent une dyspnée, de la fièvre, une détérioration pulmonaire et une hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Sandoz Lisinopril HCT doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux patients ayant déjà souffert d'un SDRA suite à la prise d'hydrochlorothiazide.

## Peau

**Photosensibilité** : Des réactions de photosensibilité ont été signalées avec l'utilisation de diurétiques **thiazidiques**.

Si des réactions de photosensibilité surviennent au cours d'un traitement par un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être arrêté.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Les inhibiteurs de l'ECA doivent être évités durant la grossesse parce que ces agents peuvent entraîner une morbidité et une mortalité fœtales et néonatales lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes. Lorsqu'une grossesse est détectée, Sandoz Lisinopril HCT doit être interrompu dès que possible. L'emploi de Sandoz Lisinopril HCT est contre-indiqué durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales dont l'hypotension, une hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, une insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. Des oligohydramnios ont également été rapportés probablement consécutif au déclin de la fonction rénale fœtale, associés à des contractures des membres fœtaux, une déformation craniofaciale et un développement pulmonaire hypoplasique.

Des naissances prématurées, de persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que de malformations neurologiques, ont également été signalés 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 déceler l'hypotension, l'oligurie et l'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, l'attention doit être dirigée vers le soutien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Une transfusion d'échange ou une dialyse peuvent être nécessaires pour corriger l'hypotension et/ou remplacer la fonction rénale altérée, mais l'expérience limitée de ces méthodes n'a pas été associée à un bénéfice clinique significatif.

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

### 7.1.2 Allaitement

La présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA a été rapportée dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent également dans le lait maternel. L'emploi de Lisinopril et hydrochlorothiazide est contre-indiqué durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En général, des doses similaires de lisinopril entraînaient une réponse de la tension artérielle et des effets indésirables semblables chez les patients jeunes et plus âgés. Cependant, des études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) sont deux fois plus élevées chez les patients âgés, de sorte que les ajustements posologiques doivent être effectués avec une attention particulière.

#### Origine ethnique

Les inhibiteurs de l'ECA provoquent un taux plus élevé d'œdème de Quincke chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire (une population présentant généralement une hypertension à faible taux de rénine) que chez les patients des autres races.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment observé était les vertiges (7,5%), mais aussi les maux de tête (5,2%), la toux (3,9%), la fatigue (3,7%) et l'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique (3,2%). Les effets indésirables les plus sévères ont été la syncope (0,8%) et l'hypotension (1,9%) (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#), [Tableau 2](#)).

L'expérience de commercialisation renseigne également sur le profil d'innocuité des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation](#)). Une hypotension symptomatique peut survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)). Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'ajustement posologique doivent être sous étroite surveillance médicale.

Une attention particulière doit être accordée lorsque le traitement est administré à des patients atteints d'une cardiopathie ischémique ou d'une maladie cérébrovasculaire, car une chute excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Des troubles hépatobiliaires (hépatite, ictère, insuffisance hépatique) ont été observés rarement. Cependant, comme les médicaments thiazidiques peuvent provoquer un déséquilibre électrolytique, des précautions supplémentaires doivent être prises chez les patients présentant

une insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Un œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a rarement été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris lisinopril. Cela peut arriver en tout temps durant le traitement. Dans de tels cas, Sandoz Lisinopril HCT doit être interrompu rapidement et un traitement et une surveillance appropriés doivent être instaurés pour assurer une résolution complète des symptômes avant de renvoyer le patient. Même dans les cas où seule une tuméfaction de la langue est impliquée, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une observation prolongée, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant (voir [7 MISES EN GARDE et précautions, Immunitaire - Œdème de Quincke](#)).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans les essais cliniques portant sur 930 patients, incluant 100 patients traités pendant 50 semaines ou plus, les effets cliniques indésirables les plus graves ont été la syncope (0,8 %) et l'hypotension (1,9 %). Les effets cliniques indésirables les plus fréquents étaient : vertiges (7,5 %), maux de tête (5,2 %), toux (3,9 %), fatigue (3,7 %) et effets orthostatiques (3,2 %).

L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables est survenu chez 4,4 % des patients, principalement en raison de vertiges, de toux, de fatigue ou de crampes musculaires.

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

Le [Tableau 2](#) présente les effets indésirables survenus chez des patients hypertendus traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide dans les essais contrôlés

**Tableau 2 Incidence des effets indésirables chez les patients traités par Lisinopril et hydrochlorothiazide au cours des essais cliniques contrôlés**

	<b>Lisinopril plus Hydrochlorothiazide n = 930 (%)</b>	<b>Lisinopril n = 2633 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		

	<b>Lisinopril plus Hydrochlorothiazide n = 930 (%)</b>	<b>Lisinopril n = 2633 (%)</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
Douleur thoracique	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
Nausée	2,2	1,9
Vomissements	1,4	1,1
Dyspepsie	1,3	0,5
Douleur abdominale	0,9	1,4
Constipation	0,3	0,2
Sécheresse de la bouche	0,2	0,5
Anorexie	0,2	0,4
Flatulences	0,2	0,3
<b>Troubles dermatologiques</b>		

	<b>Lisinopril plus Hydrochlorothiazide n = 930 (%)</b>	<b>Lisinopril n = 2633 (%)</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	0,5
Douleur à l'épaule	0,5	0,2
<b>Troubles psychiatriques et du système nerveux</b>		
Vertiges	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 lisinopril et hydrochlorothiazide (après la mise en marché seulement)

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

**Créatinine, azote uréique sanguin** : Des augmentations mineurs des taux d'azote uréique sanguin (AUS) (3,8 %) et de la créatinine sérique (4,2 %) ont été observées chez les patients atteints d'hypertension traités par lisinopril et hydrochlorothiazide (. Par ailleurs, des augmentations plus marquées de ces taux ont également été rapportées et étaient plus

susceptibles de se produire chez les patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Des augmentations de l'AUS et de la créatinine sérique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement, ont été observées respectivement chez 1,1 et 1,6 % des patients atteints d'hypertension essentielle traités par le lisinopril seul.

**Hémoglobine et hématoците :** De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite (réduction moyenne d'environ 0,5 g pour cent en gramme et 1,5 pour 100 en volume, respectivement) sont survenues fréquemment chez les patients hypertendus traités par lisinopril et hydrochlorothiazide (, mais étaient rarement d'importance clinique à moins qu'une autre cause d'anémie coexiste. Dans les essais cliniques, 0,4 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'une anémie. De rares cas d'anémie hémolytique ont été rapportés.

Des inhibiteurs de l'ECA, dont le lisinopril, sont à l'origine de cas d'agranulocytose et d'aplasie médullaire, se manifestant sous forme d'anémie, de cytopénie et de leucopénie. Plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie ont été rapportés pour lesquels une relation causale avec lisinopril ne peut être exclue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

**Hypokaliémie, hyperkaliémie :** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Acide urique, glucose, magnésium, cholestérol, triglycérides et calcium sériques :** (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

## 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant le traitement par lisinopril et hydrochlorothiazide (aux fréquences suivantes : très fréquents ( $\geq 10\%$ ), fréquents ( $\geq 1\%$  à  $< 10\%$ ), peu fréquents ( $\geq 0,1\%$  à  $< 1\%$ ), rares ( $\geq 0,01\%$  à  $< 0,1\%$ ), très rares ( $< 0,01\%$ ) y compris les rapports isolés.

### Troubles hématologiques et du système lymphatique

Rares : Anémie.

Très rares : Agranulocytose, aplasie médullaire, anémie hémolytique, leucopénie, thrombocytopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

### Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquents : Effets orthostatiques (y compris hypotension), syncope.

Peu fréquents : Palpitations.

### **Troubles endocriniens**

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

### **Troubles gastro-intestinaux**

Fréquents : Diarrhée, nausées, vomissements.

Peu fréquents : Sécheresse de la bouche.

Rares : Pancréatite.

Très rares : Oedème intestinal.

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

Fréquents : Asthénie, fatigue.

Peu fréquents : Inconfort thoracique.

### **Troubles hépatobiliaires**

Très rares : Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère et insuffisance hépatique.

Dans de très rares cas, il a été rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients prenant Sandoz Lisinopril HCT et chez qui survient une jaunisse ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent arrêter Sandoz Lisinopril HCT et recevoir un suivi médical approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### **Troubles du système immunitaire**

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

### **Investigations**

Fréquents : Baisse du taux d'hémoglobine, hausse de l'urée sanguine, hausse du taux d'enzymes hépatiques, (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)), hausse du taux sérique de créatinine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Peu fréquents : Baisse de l'hématocrite.



Rares : Hausse de la bilirubine sérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

### **Troubles métaboliques et nutritionnels**

Peu fréquents : Goutte.

Rares : Hyperkaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)), hyperglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)), hyperuricémie, hypokaliémie.

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

Fréquents : Crampes musculaires.

Rares : Faiblesse musculaire.

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

Fréquents : Céphalées, vertiges, paresthésie.

Peu fréquents : Symptômes dépressifs.

Rares : Troubles olfactifs.

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

Fréquents : Impuissance.

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

Fréquents : Toux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreille/nez/gorge](#)).

Très rares : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire](#)).

### **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquents : Éruptions cutanées

Peu fréquents : Hypersensibilité/œdème de Quincke : œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Très rares : Pseudolymphome cutané.

Un complexe de symptômes a été rapporté pouvant comprendre un ou plusieurs des éléments suivants: fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthrite, anticorps antinucléaires positifs (ANA),

vitesse de sédimentation globulaire élevée (VS), éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent survenir

Les autres effets indésirables signalés lors de la prise des ingrédients individuels, et qui pourraient donc être des effets indésirables potentiels de lisinopril et hydrochlorothiazide sont :

### **Lisinopril**

**Troubles système sanguin et lymphatique:** rarement, une anémie hémolytique a été rapportée.

**Troubles cardiaques:** Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque; tachycardie.

**Troubles gastrointestinaux:** douleur abdominale et indigestion; pancréatite.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** diaphorèse.

**Infections et infestations:** sinusite.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition:** hyponatrémie.

**Troubles psychiatriques:** altérations de l'humeur; une confusion mentale et des vertiges se sont produits; comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, des troubles du goût, des troubles du sommeil et des hallucinations ont été rapportés.

**Troubles rénaux et urinaires:** insuffisance rénale aiguë; oligurie/anurie; dysfonctionnement rénal; urémie.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** bronchospasme; rhinite; Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

**Trouble de la peau et du tissu sous-cutané:** alopecie; prurit; psoriasis et des troubles cutanés sévères (y compris pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens- Johnson et érythème polymorphe) ont été rapportés; urticaire.

### **Hydrochlorothiazide**

**Troubles système sanguin et lymphatique:** agranulocytose; l'anémie aplasique; l'anémie hémolytique; leucopénie; thrombocytopenie.

**Troubles de l'oreille et du labyrinthe :** vertiges.

**Troubles oculaires :** glaucome aiguë à angle fermé; myopie aiguë; épanchement choroïdien vision floue transitoire; xanthopsie.

**Troubles gastrointestinaux:** constipation; irritation gastrique; pancréatite; sialadénite.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** fièvre

**Troubles hépatobiliaires :** ictère (ictère cholestatique intrahépatique)

**Troubles du système immunitaire :** réactions anaphylactiques.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition:** anorexie ; déséquilibre électrolytique, y compris hyponatrémie; glycosurie; hyperglycémie; hyperuricémie.

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** spasme musculaire; lupus érythémateux disséminé.

**Troubles psychiatriques:** agitation.

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux:** détresse respiratoire (y compris pneumonite et œdème pulmonaire).

**Troubles rénaux et urinaires:** dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle; insuffisance rénale.

**Trouble de la peau et du tissu sous-cutané:** lupus érythémateux cutané; photosensibilité; purpura; urticaire.

**Troubles vasculaires :** angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée).

**Cancer de la peau non mélanique :** Certaines études pharmaco-épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation croissante d'hydrochlorothiazide est associée à un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC) de la peau. Une revue systématique et une méta-analyse menées par Santé Canada ont indiqué, avec un degré d'incertitude important, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (intervalle de confiance [IC] à 95 % : de 112 à 133 cas additionnels) de carcinome CSC par 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études d'observation);
- 31 cas additionnels (IC à 95 % : de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études d'observation).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Sandoz Lisinopril HCT est contre-indiqué en association avec le sacubitril/valsartan; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#);
- Sandoz Lisinopril HCT est contre-indiqué en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Double blocage du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#), [7 MISES EN](#)

[GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#);

- Sandoz Lisinopril HCT est contre-indiqué en association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA; voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est entièrement sécrété sous forme inchangée dans les urines. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est rapidement éliminé par les reins.

L'utilisation de Sandoz Lisinopril HCT et d'alcool peut augmenter le risque d'hypotension orthostatique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. celles identifiées comme contre-indiquées).

**Tableau 3- Interactions médicaments-médicaments établies ou possibles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique	EC	Les bêta-bloquants adrénergiques ajoutent un effet antihypertensif supplémentaire au lisinopril.	Les agents qui influencent l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés avec prudence.
Agents entraînant la libération de rénine	EC	L'effet antihypertensif de lisinopril et hydrochlorothiazide est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques)	La prudence est de mise
Agents diminuant le taux sérique de	T	On pourrait s'attendre à ce que l'effet de	Surveiller le taux sérique de

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
potassium		déplétion potassique de l'hydrochlorothiazide soit potentialisé par des médicaments associés à une perte potassique et à l'hypokaliémie (p. ex. laxatifs, carbénoxolone, dérivés de l'acide salicylique).	potassium.
Agents augmentant le taux sérique de potassium	T,C,EC	Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, une hausse du potassium sérique peut survenir.	Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride et les suppléments de potassium ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie documentée avec prudence et sous surveillance fréquente, car ils peuvent entraîner une augmentation significative du taux sérique de potassium. Les autres médicaments susceptibles d'augmenter les taux de potassium (par exemple, l'héparine, le cotrimoxazole, les substituts du sel contenant du potassium) doivent également être utilisés avec prudence.
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, confusion myoclonique) sont survenus chez un patient atteint de	Surveiller le patient de près et ajuster la posologie de l'un ou l'autre des médicaments au besoin.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>parkinsonisme dont l'état avait été stabilisé antérieurement par l'amantadine (300 mg par jour), 7 jours après l'instauration du traitement par le triamtène et l'hydrochlorothiazide.</p> <p>La toxicité liée à l'amantadine serait attribuable à une réduction de la sécrétion tubulaire. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.</p>	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller le taux de potassium sérique.
Antiacides	EC	L'administration concomitante avec des antiacides peut 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 clinique de cette interaction semble de moindre importance. À titre de précaution, les patients peuvent 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.
Agents Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	T,EC	Les agents anticholinergiques peuvent accroître l'absorption et la biodisponibilité orale des diurétiques thiazidiques.	Une surveillance de la tension artérielle est recommandée si l'administration concomitante est envisagée. Un ajustement de la dose de Sandoz Lisinopril HCT peut être nécessaire

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>Un traitement préalable par la propanthéline a prolongé de 2,4 à 4,8 h le Tmax 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. Inversement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques. Le mécanisme proposé met en cause une prolongation du temps de transit gastrointestinal attribuable au ralentissement de la motilité intestinale et gastrique causée par les agents anticholinergiques.</p>	
Agents Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion du taux sérique du potassium augmente	Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux sérique de potassium adéquat et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire. (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET</a>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'intolérance au glucose.	<a href="#">PRÉCAUTIONS</a> ).
Agents antiépileptiques : Topiramate	EC	Les diurétiques thiazidiques tels que le chlorothiazide peuvent augmenter l'effet hypokaliémiant du topiramate. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la concentration sérique du topiramate.	Surveiller l'augmentation des concentrations de topiramate/les effets indésirables (par exemple hypokaliémie) avec l'instauration/l'augmentation de la dose d'un diurétique thiazidique. Surveiller de près les concentrations sériques de potassium avec un traitement concomitant.
Carbamazepine	C	Il peut y avoir un risque accru d'hyponatrémie symptomatique. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Des réductions de dose de topiramate peuvent être nécessaires.  L'état mental du patient et les concentrations sériques de sodium doivent être surveillés périodiquement.
Thérapie Antihypertensive	EC	L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner des chutes supplémentaires de la tension artérielle. L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, inhibiteurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA	Des ajustements posologiques d'autres antihypertenseurs pris en concomitance peuvent être nécessaires.



Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		et inhibiteurs directs de la rénine).	
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélo-dépressifs. Une myélosuppression accrue a été signalée lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de 5-fluorouracil. Une augmentation significative de la granulopénie pendant l'administration concomitante d'un diurétique thiazidique et d'une chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie sans diurétique thiazidique, a été observée. Les changements dans la numération des neutrophiles ont été notés le plus souvent pendant la période d'aplasie médullaire maximale provoquée par les médicaments antitumoraux. L'aplasie médullaire provoquée par les agents antinéoplasiques peut être prolongée par	Un traitement antihypertenseur peut être conseillé. L'état hématologique doit être étroitement surveillé chez les patients recevant cette association. Un ajustement de la dose des agents cytotoxiques peut être nécessaire.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques. Les diurétiques thiazidiques ont été associés à des dyscrasies sanguines.</p> <p>L'hydrochlorothiazide a été fréquemment mis en cause dans les interactions avec des agents anticancéreux Le mécanisme en cause est inconnu.</p>	
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. résines de cholestyramine et de colestipol)	EC	<p>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 %.</p>	<p>Sandoz Lisinopril HCT doit être administré 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.</p>
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. 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. La calcémie doit être surveillée si des diurétiques thiazidiques sont administrés en</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			concomitance avec de fortes doses de calcium et/ou de vitamine D. Une réduction de la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D peuvent être nécessaires.
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 le taux sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin.
Cyclosporine	T	L'administration concomitante peut entraîner une hypermagnésémie, une hyperuricémie, et accroître le risque de néphrotoxicité et de complications de type goutte	La fonction rénale ainsi que les taux sériques d'électrolytes, les taux d'acide urique et les concentrations sanguines de cyclosporine doivent être surveillés. La signification clinique de ces changements est inconnue.
Diazoxide	C	La co-administration de diurétiques thiazidiques augmente l'effet hyperglycémiant du diazoxide.	La glycémie doit être surveillée et un ajustement de la dose d'insuline ou d'antidiabétiques peut être nécessaire chez les patients diabétiques.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, c'est-à-dire l'hypokaliémie,	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de Sandoz

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine et d'autres glycosides digitaliques, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	Lisinopril HCT 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 Sandoz Lisinopril HCT, au besoin.
Inhibiteurs de la DPP-IV (par ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	C	Les patients prenant simultanément des inhibiteurs de la DPP-IV peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke.	La prudence est de mise lors de l'initiation d'un traitement par inhibiteur de l'ECA chez des patients recevant déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou vice versa (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).
Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène	EC	L'administration concomitante avec d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle. Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du SRA par l'emploi combiné d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'évènements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) lorsqu'il est comparé à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le RAS.	Le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• un diabète sucré (type 1 ou 2)</li> <li>• insuffisance rénale modérée à sévère (DFG &lt; 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> <li>• hyperkaliémie (&gt; 5 mMol/L) ou</li> <li>• insuffisance cardiaque congestive hypotendue.</li> </ul> L'utilisation combinée de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandée (voir 2 CONTRE INDICATIONS, Cardiovasculaire, <a href="#">7 MISES EN</a>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			<a href="#">GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine [SRA]</a> .
Bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARA)	EC	Le double blocage du SRAA par les inhibiteurs de l'ECA et les ARA a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, de diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) et d'hyperkaliémie par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRA.	Le double blocage du SRAA avec des inhibiteurs de l'ECA et des ARA est contre-indiqué chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diabète avec atteinte des organes cibles,</li> <li>• insuffisance rénale modérée à sévère (DFG &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>),</li> <li>• hyperkaliémie (&gt; 5 mMol/L) ou</li> <li>• insuffisance cardiaque congestive hypotendue (Voir 2 CONTRE INDICATIONS, Cardiovasculaire, <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>)</li> </ul>
Or	C,	Des réactions nitritoides (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, qui peuvent être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p. ex. aurothiomalate de sodium) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA.	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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.	Un ajustement posologique des médicaments contre la goutte peut être nécessaire.
Lithium	EC	Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA diminuent la clairance rénale du lithium et ajoutent un risque élevé de toxicité du lithium.	L'administration concomitante de Sandoz Lisinopril HCT 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 surveillez étroitement la concentration de lithium.
Inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) (p. ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus)	C,ÉCR	Les patients prenant un inhibiteur de la mTOR en concomitance avec Sandoz Lisinopril HCT peuvent présenter un risque accru d'oedème de Quincke.	La prudence est de mise lorsque ces deux types d'agents sont administrés en concomitance lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR ou vice versa ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke</a> ).
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	Le traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de	La prudence est de mise lorsque ces deux types d'agents sont administrés en concomitance et qu'on

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'endopeptidase neutre (NEP) peut accroître le risque d'oedème de Quincke.	entreprend un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice versa (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke</a> ).
Anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Chez certains patients, l'administration d'antiinflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs 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 diminuer l'efficacité antihypertensive de ces médicaments.	En cas d'administration concomitante de Sandoz Lisinopril HCT et d'antiinflammatoires non stéroïdiens, le patient doit être étroitement surveillé afin de déterminer si les effets souhaités du diurétique sont obtenus. Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.
Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine)	EC	Diminution possible de la réponse aux amines pressives, mais pas suffisante pour en écarter	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'administration.	
Rituximab est utilisé pour traiter le cancer, le rejet de greffes et 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 de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la classe des curares, p. exemple la tubocurarine	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Antibiotiques Tétracyclines	T, C	L'administration concomitante de diurétiques et de tétracyclines peut entraîner une détérioration de la fonction rénale se manifestant par une hausse du taux sérique de créatinine et de l'azote uréique sanguin (BUN).	Habituellement, aucune intervention clinique n'est nécessaire, à moins qu'une diminution de la fonction rénale ne se produise. Si la fonction rénale se détériore, l'arrêt d'un ou des deux agents peut être nécessaire.



Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Activateurs tissulaires du plasminogène	EC	Un traitement concomitant avec des activateurs tissulaires du plasminogène peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	Surveiller les patients en vue de l'apparition possible d'un œdème de Quincke après l'instauration d'un traitement par activateur tissulaire du plasminogène sous forme de perfusion.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoires n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Sandoz Lisinopril HCT (lisinopril et hydrochlorothiazide) combine l'action d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le lisinopril, et d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

### Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en substance pressive, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (en raison de la suppression du rétrocontrôle négatif de la

libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que cette dernière diminution soit faible, elle entraîne une légère augmentation du potassium sérique. Chez les patients traités par le lisinopril plus un diurétique thiazidique, il n'y a pratiquement aucun changement dans la kaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'ACE est identique à la kininase II. Ainsi, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant peptide vasodilatateur. Cependant, le rôle que cela joue dans les effets thérapeutiques du lisinopril est inconnu.

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble surtout reposer sur l'inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril abaisse également la tension artérielle des patients atteints d'hypertension à faible taux de rénine. Toutefois, chez les hypertendus de race noire (une population présentant généralement une hypertension à faible taux de rénine), la réponse moyenne au traitement par le lisinopril seul est moins favorable que chez les patients des autres races.

Lorsque le lisinopril est administré avec un diurétique thiazidique, son effet antihypertensif est plus ou moins additif.

### **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui agit sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes. Il active l'excrétion du sodium et du chlorure dans une proportion à peu près équivalente. La natriurèse peut s'accompagner d'une légère perte de potassium et de bicarbonate. Bien qu'il soit avant tout un salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il inhibait également l'anhydrase carbonique et que son action semblait relativement spécifique du mécanisme tubulaire rénal. Il ne semble pas s'accumuler dans les érythrocytes ou le cerveau en quantité suffisante pour influencer l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme médicament d'appoint avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'affecte pas la tension artérielle normale. Le mécanisme qui régit son action antihypertensive est inconnu. L'abaissement de la teneur en sodium des cellules musculaires lisses artériolaires et une réponse diminuée à la norépinephrine ont été postulés.

## **10.2 Pharmacodynamique**

### **Lisinopril**

L'administration de lisinopril à des patients hypertendus entraîne une réduction de la tension artérielle à la fois en position couchée et debout. L'arrêt brutal du lisinopril n'a pas été associé à une augmentation rapide de la pression artérielle. Chez la plupart des patients à l'étude, après

l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle se manifeste en 6 heures. Bien qu'un effet antihypertenseur ait été observé 24 heures après l'administration des doses quotidiennes uniques recommandées, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus important dans certaines études avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen était sensiblement plus faible 24 heures après la dose que 6 heures après la dose.

Dans certains cas, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

Dans les études hémodynamiques chez les patients atteints d'hypertension essentielle, la diminution de la tension artérielle s'est accompagnée d'une baisse de la résistance artérielle périphérique avec peu ou pas de changement dans le débit et la fréquence cardiaques. Dans une étude où on a administré du lisinopril à 9 patients hypertendus, il y a eu une augmentation non significative du débit sanguin rénal moyen. Les données provenant de plusieurs petites études ne sont pas constantes quant à l'effet du lisinopril sur la filtration glomérulaire des patients hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais suggèrent que les modifications, s'il y en a, ne sont pas importants.

## **Hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide stimule l'excrétion du sodium et du chlorure dans une proportion à peu près équivalente et cause une perte simultanée et généralement faible de bicarbonate. L'hydrochlorothiazide entraîne une légère réduction de l'excrétion d'ammoniaque, ce qui peut accroître la teneur sanguine en ammoniaque. L'excrétion du potassium est légèrement plus élevée, tandis que celle du calcium est plus faible. Il y a une intensification de l'excrétion du magnésium.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par les reins. Son taux d'élimination est quelque peu réduit par l'administration concomitante de probénécide, effet qui ne s'accompagne d'aucune diminution de la diurèse.

## **10.3 Pharmacocinétique**

### **Lisinopril**

**Absorption** : Les taux sériques maximums de lisinopril sont atteints environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les taux sériques décroissants présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase finale

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 (6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

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

Des études sur le rat indiquent que le lisinopril traverse difficilement la barrière hématoencéphalique.

**Métabolisme** : Le lisinopril ne subit pas de métabolisme et est entièrement excrété sous forme inchangée dans l'urine.

**Élimination** : Après l'administration de doses multiples, le lisinopril présente une demi-vie effective d'accumulation efficace de 12 heures.

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

### **Hydrochlorothiazide**

**Absorption** : L'effet diurétique de l'hydrochlorothiazide se manifeste en 2 heures après l'administration orale et atteint son maximum en environ 4 heures. L'activité diurétique dure environ 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 les taux plasmatiques peuvent être surveillés pendant au moins 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en 24 heures.

### **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 et états pathologiques particuliers

- **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 taux sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique plus élevés que ceux observés chez les adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, des doses quotidiennes uniques de 5 mg de lisinopril ont été administrées pendant 7 jours consécutifs à des volontaires sains jeunes et âgés. Au jour 7, les taux sériques maximums de lisinopril étaient plus élevés chez les sujets âgés que chez les jeunes.
- **Grossesse et allaitement** : l'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais pas la barrière hématoencéphalique et est excrété dans le lait maternel.
- **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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à la température ambiante contrôlée allant de 15 à 30 °C. Garder les contenants bien fermés, à l'abri de la lumière.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lisinopril

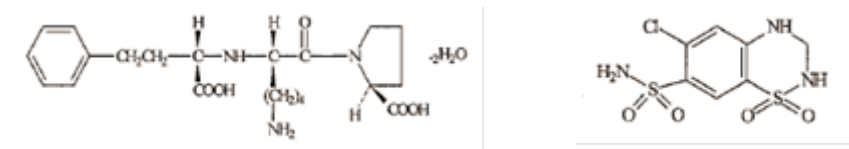
Hydrochlorothiazide

Nom chimique : Dihydrate de (S)-1-[N-2-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L-proline  
6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4- benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>.2H<sub>2</sub>O; 441,53

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; 297,72

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le lisinopril est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol.

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### L'hypertension artérielle essentielle

Les données d'essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

#### Étude comparative de biodisponibilité - 10 mg/12,5 mg

Une étude comparative croisée et randomisée de la biodisponibilité du lisinopril-hydrochlorothiazide en comprimés de 10 mg et de 12,5 mg a été menée auprès de 24 volontaires en santé, de sexe masculin (18 à 55 ans), à jeun. Les données sur la biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans les tableaux qui suivent.

**Tableau 4 Récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Lisinopril (10 mg/12,5 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
<b>Parameter</b>	<b>Sandoz Lisinopril HCT Sandoz Canada Inc.</b>	<b>*Zestoretic® AstraZeneca Canada Inc.</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance à 90 %</b>
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	698,52 730,22 (28,77)	758,88 796,67 (32,38)	92,05	85,04%- 99,63%
SSC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	712,63 746,36 (28,89)	768,11 809,78 (32,54)	92,78	86,27%- 99,78%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	49,01 51,65 (32,14)	53,51 57,93 (40,30)	91,58	82,39%- 101,81%
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	7,00 (5,50-8,50)	7,00 (4,00-10,00)		
T <sub>½</sub> <sup>†</sup> (h)	18,94 (19,33)	18,88 (22,65)		

\*Zestoretic® fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et acheté au Canada

# Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV %)



† Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

<b>Hydrochlorothiazide (10 mg/12,5 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Parameter	Sandoz Lisinopril HCT Sandoz Canada Inc.	*Zestoretic® AstraZeneca Canada Inc.	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	418,81 423,22 (16,59)	421,20 427,93 (18,00)	99,43	95,47%- 103,56%
SSC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	466,42 471,07 (16,33)	469,14 476,05 (17,38)	99,42	95,94%- 103,02%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	75,47 78,82 (29,49)	78,36 82,12 (31,14)	96,31	86,24%- 107,57%
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	2,17 (1,00-5,00)	2,00 (1,00-5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h)	9,06 (13,54)	8,98 (11,83)		

\*Zestoretic® fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et acheté au Canada

# Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

† Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

### Étude comparative de biodisponibilité - 20 mg/25 mg

Une étude comparative croisée et randomisée de la biodisponibilité du lisinopril-hydrochlorothiazide en comprimés de 20 mg et de 25 mg a été menée auprès de 24 volontaires en santé, de sexe masculin (18 à 55 ans), à jeun. Les données sur la biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans les tableaux qui suivent.

**Tableau 5 Récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité**

<b>Lisinopril</b> <b>(20 mg/25 mg)</b> <b>De données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Parameter	Sandoz Lisinopril HCT Sandoz Canada Inc.	*Zestoretic® AstraZeneca Canada Inc.	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	1156,43 1252,28 (39,7)	1037,32 1132,93 (39,5)	111,48	101,59-122,34
SSC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	1210,92 1304,64 (38,6)	1096,01 1185,53 (38,3)	110,48	101,52-120,24
C <sub>max</sub> (ng/mL)	85,61 94,32 (44,9)	75,45 84,50 (44,7)	113,47	101,03%- 127,44%
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	7,50 (5,50-8,50)	6,50 (6,00-8,50)		
T <sub>½</sub> <sup>†</sup> (h)	24,37 (53,5)	24,60 (53,8)		

\*Zestoretic® fabriquées par AstraZeneca Canada Inc. et acheté au Canada

# Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

† Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

<b>Hydrochlorothiazide</b> <b>(20 mg/25 mg)</b> <b>De données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Parameter	Sandoz Lisinopril HCT Sandoz Canada Inc.	*Zestoretic® AstraZeneca Canada Inc.	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>0-72</sub> (ng·h/mL)	1011,53 1032,56 (20,9)	965,19 982,76 (19,1)	104,80	99,65%-110,22%
SSC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	1070,93 1093,67 (21,1)	1025,99 1044,10 (18,9)	104,38	99,42%-109,58%

<b>Hydrochlorothiazide (20 mg/25 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Parameter	Sandoz Lisinopril HCT Sandoz Canada Inc.	*Zestoretic® AstraZeneca Canada Inc.	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	142,81 149,28 (30,5)	144,29 149,86 (25,9)	98,97	93,10%-105,21%
T <sub>max</sub> <sup>#</sup> (h)	1,84 (1,00-5,00)	1,67 (1,00-3,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>†</sup> (h)	9,77 (11,6)	10,21 (11,3)		

\*Zestoretic® fabriqués par AstraZeneca Canada Inc. et acheté au Canada

# Représenté soit sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

† Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

### Toxicologie générale

**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 une bradypnée, une ataxie, des convulsions cloniques, une exophtalmie et des 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.

**Tableau 6: Toxicologie subaiguë/chronique — lisinopril**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/jour	Résultats
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2,5,10,30, 90 <sup>a</sup>	À toutes les doses, une diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %) a été observée. L'azote uréique sérique a augmenté jusqu'à 4 fois; diminution du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et augmentation du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, la masse cardiaque a diminué; à 5, 10 et 30 mg la masse rénale a augmenté; et à 5, 10, 30 et 90 mg, la basophilie tubulaire rénale a augmenté. À 10, 30 et 90 mg, une néphrite interstitielle focale a été observée.
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5 F + 5 M	Orale	3,5,15	À 15 mg, des augmentations ont été observées dans l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). Des diminutions du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/mL) et des augmentations du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/mL) se sont produites à toutes les doses.

<sup>a</sup> Médicament arrêté à la semaine 11; rats sacrifiés à la semaine 27.

**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 DL50 orale était > 10 000 mg/kg lorsque le produit est administré sous forme de suspension par voie orale et que la DL50 intraveineuse est de 884 mg/kg. Chez le rat, la DL50 orale (suspension) est > 10 000 mg/kg et la DL50 intrapéritonéale (suspension) est de 3130 mg/kg. Chez le lapin, la DL50 intraveineuse était de 461 mg/kg et chez le chien, d'environ 1000 mg/kg. Les chiens ont toléré ≥ 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, 5 jours/semaine pendant 3 semaines n'ont démontré aucun effet

toxicologique. Trois des rats qui ont reçu 2000 mg/kg/jour du sel sodique d'hydrochlorothiazide sont morts après le 5e 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, 7 jours/semaine 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 de  $\leq 2000$  mg/kg, 5 jours/semaine 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, 5 jours/semaine pendant 26 semaines; puis 500 mg/kg/jour pendant 7 semaines, suivies d'une période de 11 semaines sans médicament et d'une autre période de traitement de 500 mg/kg/jour, 7 jours/semaine pendant 8 semaines une légère baisse du potassium plasmatique de légers dépôts d'un précipité cristallin jaune dans la vessie ont été trouvées à l'examen macroscopique chez 2 des 12 chiens. Les études histomorphologiques n'ont montré aucun changement relié à la prise du médicament

**Tableau 7: Lisinopril et hydrochlorothiazide**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Posologie	Effets
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	Orale	Lisinopril/HCTZ0/0, 3/10, 10/10 et 30/10 mg/kg/jour	Tous les animaux ont présenté des gains de poids corporel moyens d'environ 5 à 25% inférieurs comparativement aux témoins tout au long de l'étude. Les valeurs moyennes d'azote uréique sérique étaient généralement de deux à trois fois supérieures chez les animaux traités comparativement aux témoins. Les autres paramètres biochimiques sériques ont très légèrement changé. Des diminutions des paramètres érythrocytaires ont été observées à toutes les doses. Des diminutions de la masse cardiaque se sont produites à toutes les doses et une augmentation de la masse rénale s'est produite aux deux plus fortes doses. La minéralisation de la jonction corticomédullaire rénale s'est produite chez 2 à 5 rats dans chaque groupe traité. De très petits ou de petits foyers de la muqueuse gastrique sont apparus chez 5 rats ayant reçu la dose la plus élevée. La néphrite chronique et son stade précoce de basophilie tubulaire rénale se sont produites chez les rats traités et les témoins, mais à plus forte incidence chez les rats traités.

\* Hydrochlorothiazide

## Cancérogénicité

**Hydrochlorothiazide** : Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des signes incohérents d'activité cancérigène chez le rat et la souris, ainsi qu'à des signes contradictoires d'adénome hépatique chez les souris mâles à la dose la plus élevée et de phéochromocytome surrénalien dans une étude menée chez le rat, mais pas dans une autre. Les données actuelles sont insuffisantes pour tirer une conclusion claire quant à l'effet cancérigène de l'hydrochlorothiazide chez l'animal.

Le pouvoir mutagène a été évalué dans une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* ont donné des résultats négatifs. L'hydrochlorothiazide a favorisé la formation de dimères de pyrimidine induite par les UVA *in vitro* et dans la peau de souris déficientes en réparation après un traitement oral. Il a donc été conclu que, bien qu'il n'existe aucun pouvoir mutagène pertinent *in vivo*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme de photosensibilisation pourrait être associé à un risque accru de cancer de la peau non mélanique.

**Tableau 8: Lisinopril**

<b>Espèces</b>	<b>Durée</b>	<b>Nombre d'animaux par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Dose (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
Souris Cri:CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F & 50 M	Orale	15,45,135 mg/kg/jour	Pas de preuve d'effet cancérigène n'a été observé. Une baisse du gain pondéral (7 à 15 %) a été observé chez des femelles recevant 135 mg. Une incidence et une gravité plus importantes de néphrite chronique chez les femelles et les mâles recevant 45 et 135 mg ont également été observées.
Rat Cri:CD(SD)BR	105 semaines	50 F & 50 M	Orale	10,30,90 mg/kg/jour	Aucun signe d'effet cancérigène n'a été observé. Une baisse du gain pondéral (5 à 14 %) des mâles traités pendant les 67 premières semaines de l'étude a été observée. Les sacculations focales des vaisseaux rétinien étaient plus fréquentes chez les rats recevant 30 ou 90 mg que chez les témoins à la semaine 100 du traitement. Une hausse de la fréquence d'hypertrophie tubulaire rénale chez les mâles traités a été observée à la fin de l'étude (1 mg était considéré comme la dose sans effet par rapport à cette manifestation chez les mâles, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour). Une hausse de la fréquence de néphrite chronique chez les femelles traitées (10 mg est la dose sans effet, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour) a été observée.



## Génotoxicité

Tableau 9: Lisinopril

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
Mutagenèse			
Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	≤2000 µg/plaque	Pouvoir mutagène : négatif
	<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	≤10 mg/plate	
Mutagenèse cellulaire V-79 de mammifère in vitro avec et sans activation métabolique	<i>Cellules pulmonaires de hamster chinois</i>	≤10 mM (4.42 mg/mL)	Pouvoir mutagène : négatif
<b>Atteinte de l'ADN</b>			
Étude alcaline <i>in vitro</i>	<i>Hépatocyte de rat</i>	≤30 mM (13.25 mg/mL)	Induction de bris de l'ADN simple brin : négatif Pauses
<b><u>Évaluation chromosomique</u></b>			
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire de hamster chinois	≤30 mM (13.25 mg/mL)	Augmentation des aberrations chromosomiques: négatif

<b>Étude</b>	<b>Système d'épreuve</b>	<b>Dose</b>	<b>Résultats</b>
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	≤5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

Le lisinopril ne s'est pas révélé tératogène chez des souris traitées aux jours 6 à 15 de la gestation avec des doses pouvant atteindre  $\leq 1000$  mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Il y avait une augmentation des résorptions foetales à des doses de  $\geq 100$  mg/kg; à des doses de 1000 mg/kg, cela a été évité par une supplémentation saline. Il n'y a eu aucune foetotoxicité ou tératogénicité chez les rates traitées avec  $\leq 300$  mg/kg/jour (188 fois la dose maximale recommandée) de lisinopril aux jours 6 à 17 de la gestation. Chez les rates recevant le lisinopril du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 postpartum, il y avait une incidence accrue de mortalités des petits aux jours 2 à 7 du postpartum et un poids corporel moyen plus faible des petits au jour 21 postpartum. L'augmentation des décès des petits et la diminution du poids des petits ne se sont pas produites avec la supplémentation saline maternelle.

Le lisinopril, à des doses de  $\leq 1$  mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'administré pendant toute la période organogène à des lapines recevant un supplément de solution saline. Le supplément de solution saline (solution physiologique saline 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.

La foetotoxicité a été démontrée chez les lapines par une recrudescence de l'incidence de résorptions foetales 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 entre 88 et 100 %.

Par autoradiographie du corps entier, la radioactivité a été décelée dans le placenta suite à l'administration de lisinopril marqué à des rates gravides, mais aucune n'a été trouvée chez les foetus.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

**Tableau 10: Études tératologiques- (Lisinopril)**

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Souris	25	100,300,1000, 1000 avec solution salée	Orale	Du jour 6 au jour 15 de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Il y avait une incidence accrue de résorption chez tous les groupes sans apport de solution saline (pas d'augmentation de l'azote uréique sérique).
Rat	35	30,100,300, 300 avec solution salée	Orale	Du jour 6 au jour 17 de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Le gain de poids maternel a diminué dans tous les groupes sans apport de solution saline. Le test comportemental en champ ouvert (mesure de l'activité spontanée) a montré une activité accrue à la semaine 5 chez les femelles F1 postpartum à 300 mg avec ou sans solution saline, mais seulement à 300 mg avec apport de solution saline chez les femelles à la semaine 6. Lorsque le test à champ ouvert a été répété chez les mâles et les femelles recevant 300 mg avec et sans solution saline à la semaine 11, aucune augmentation de l'activité n'a été notée.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0.1, 0.3,1.0 avec solution salée	Orale	Du jour 6 au jour 18 de gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, il y avait une hausse de l'incidence d'ossification incomplète des sternèbres, des métacarpiens, des phalanges des pattes de devant, des os pelviens, et du astragale et/ou du calcanéum, considérée

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
					comme un effet foetotoxique. À 1 mg, une lapine a présenté une forte incidence de résorptions.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0.031, 0.125, 0.5	Orale	Du jour 6 au jour 18 de gestation	Aucune foetotoxicité ni embryotoxicité n' été observées à des doses maternotoxiques. À 0,125 mg et 0,5 mg de mortalité maternelle, une diminution du gain pondéral chez la rate et de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium ont été observées . De plus, des doses de 0,5 mg ont entraîné des diminutions du sodium et du chlorure sériques et une distension diffuse des tubes contournés distaux ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale.

**Tableau 11 : Étude de fécondité, de gestation tardive et de lactation, avec évaluation postnatale-Lisinopril**

Espèces	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
Rat	24 F & 24 M	Orale	30,100, 300 et 300 avec solution salée	Mâles, 78 jours avant l'accouplement et femelles, de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation.	Le gain pondéral a été réduit chez les mâles sans apport de solution saline à toutes les doses, et chez les femelles sans apport de solution saline pendant la gestation. Aucun effet sur la fertilité et aucun signe tératogène n'ont été observés. Il y a eu une hausse du taux de mortalité des ratons F1 (3 à 8 % vs 1 % du témoin) aux jours 1 à 7 postpartum dans les groupes recevant 100 et 300 mg (solution saline et non saline). Une diminution de la masse corporelle moyenne des ratons F1 (3 à 7 % de moins que les témoins) au jour 0 postpartum a été observée chez tous les groupes sans apport de solution saline.
Rat	20 F	Orale	30,100,300 et 300 avec solution salée	Du jour 15 de gestation au jour 21 postpartum	Une hausse du taux de mortalité des ratons (8 à 10 % vs témoins 0 %) aux jours 2 à 7 postpartum a été observé. Une baisse de la masse corporelle des ratons (8 % de moins que les témoins) a été observée au jour 21 postpartum chez les groupes à 100 et 300 mg sans apport de solution saline. Il n'y avait pas d'effet sur le groupe avec apport de solution saline. Il n'y avait aucun effet sur la croissance des ratons.

**Hydrochlorothiazide** : L'hydrochlorothiazide a été administré à des rats dans une étude s'étendant sur 2 portées, à des souris dans une étude portant sur 2 générations et à des lapins dans un test de gestation établi. Aucune de ces études n'a montré que l'hydrochlorothiazide causait des effets tératogènes. Les ratons qui ont survécu jusqu'au sevrage ou jusqu'à la maturité n'ont présenté aucun effet relié au traitement.

**Tableau 12 : Études tératologiques - Lisinopril et hydrochlorothiazide**

Espèces	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Posologie	Effets
Souris	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 10/10, 30/10 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 15 de la gestation	Il n'y a eu aucune mortalité maternelle et aucun avortement reliés au traitement. Dans tous les groupes traités, il n'y a eu aucun effet relié au traitement sur le poids moyen des fœtus vivants, le nombre d'implantations et le nombre de fœtus morts et vivants. Une augmentation dose-réponse de l'incidence des malformations squelettiques a été observée. Également dans les groupes traités, une augmentation de l'incidence des côtes lombaires, une variation squelettique, a été observée. Toutes les malformations squelettiques, à l'exception des vertèbres supplémentaires, ont été observées chez les souris qui n'ont pas reçu de solution saline et se sont produites à des incidences comparables à celles obtenues dans les groupes témoins d'autres études, certaines ayant été notées dans le groupe témoin de la présente étude. Une répétition de cette étude n'a fourni aucune preuve de malformations squelettiques fœtales reliées au traitement.
Rat	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ	Il y a eu une baisse statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) du nombre de fœtus vivants par femelle dans le

Espèces	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Posologie	Effets
				0/3, 10/10, 30/10 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 17 de la gestation	groupe à 90/10 mg/kg/jour de lisinopril/hydrochlorothiazide. La maternotoxicité était évidente dans tous les groupes traités sans apport de solution saline. Il y avait une baisse significative ( $p \leq 0,05$ ) du poids des fœtus vivants dans tous les groupes traités sans apport de solution saline. À 90/10 mg/kg/jour avec apport de solution saline, le poids des fœtus vivants était comparable à celui des témoins. Il y avait une augmentation de l'incidence de l'ossification incomplète des sternèbres dans les groupes 30/10 et 90/10 mg/kg/jour sans apport de solution saline, effet considéré comme embryotoxique. L'ossification n'a pas été retardée à 10/10 ou à 90/10 mg/kg/jour avec apport de sel.
Rat	4 semaines	20 ou 25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 30/10 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 17 de la gestation	La foetotoxicité était apparente sous forme d'une baisse reliée au traitement du poids des fœtus vivants à toutes les doses sans apport de solution saline et statistiquement significative ( $p \leq 0,05$ ) dans les groupes 30/10 et 90/10 mg/kg/jour. Les résultats de la présente étude confirment ceux des études précédentes. Il y avait un retard de l'ossification, concordant avec une baisse du poids des fœtus vivants, à toutes les doses sans apport de solution saline. La maternotoxicité était évidente dans tous les groupes traités sans apport de solution saline.



## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIENT**

<sup>Pr</sup>Zestoretic<sup>®</sup>, comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide, 10 mg/12.5 mg, 20 mg/12.5 mg, 20 mg/25 mg), numéro de contrôle de la présentation : 274456, Monographie de produit, Searchlight Pharma Inc., date de révision : 10 Novembre 2023.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

**PrSandoz Lisinopril HCT<sup>®</sup>**

#### **comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Sandoz Lisinopril HCT** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Sandoz Lisinopril HCT** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Sandoz Lisinopril HCT ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. La prise de Sandoz Lisinopril HCT pendant la grossesse peut causer des blessures ou même la mort à votre bébé. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez Sandoz Lisinopril HCT, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Lisinopril HCT?**

- Sandoz Lisinopril HCT est utilisé chez les adultes pour baisser la tension artérielle.

#### **Comment Sandoz Lisinopril HCT agit-il?**

Sandoz Lisinopril HCT 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). Il abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique ou «pilule d'eau» qui augmente la quantité d'urine. Il contribue également 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 Sandoz Lisinopril HCT régulièrement, même si vous vous sentez bien.

## Quels sont les ingrédients de Sandoz Lisinopril HCT?

Ingrédients médicinaux : lisinopril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, mannitol et stéarate de magnésium.

Les comprimés 10 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer.

## Sandoz Lisinopril HCT se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide : 10 mg / 12,5 mg, 20 mg / 12,5 mg et 20 mg / 25 mg.

## N'utilisez pas Sandoz Lisinopril HCT dans les cas suivants :

- 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 (sulfa); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicinal finit par «-MIDE».
- Si vous avez des antécédents familiaux d'œdème de Quincke (réaction allergique) ou avez déjà eu un œdème de Quincke à un inhibiteur de l'ECA. Assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- Si vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène et présentez l'une des conditions suivantes :
  - diabète
  - maladie des reins
  - taux élevés de potassium
  - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle
- Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle ou un autre inhibiteur de l'ECA et vous présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
  - diabète accompagné de lésions à des organes cibles.
  - maladie du rein.
  - taux élevés de potassium.
  - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle.

Vous pouvez reconnaître les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par «-SARTAN».

- Si vous prenez du sacubitril/valsartan, en raison d'un risque accru de réaction allergique grave, ce qui entraîne une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) lorsqu'il est pris avec Sandoz Lisinopril HCT.

- Si vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre Sandoz Lisinopril HCT pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort.
- Si vous allaitez. Sandoz Lisinopril HCT passe dans le lait maternel.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Sandoz Lisinopril HCT, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- Si vous avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline.
- Si vous avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie spécifique pour l'allergie aux piqûres d'abeille ou de guêpe
- Si vous avez déjà eu des allergies ou de l'asthme.
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Si vous souffrez d'un trouble du foie ou des reins.
- Si vous êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie, du cœur ou des reins.
- Si vous êtes atteint de lupus ou la goutte.
- Si vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs.
- Si vous 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 »).
- Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Si vous suivez un régime faible en sodium.
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate de sodium).
- Si vous subissez une aphérèse des LDL (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang).
- Si vous avez eu un cancer de la peau ou des antécédents familiaux de cancer de la peau.

- Si vous présentez un plus grand risque de cancer de la peau parce que vous avez la peau claire, vous attrapez facilement des coups de soleil ou vous prenez des médicaments qui suppriment votre système immunitaire.
- Si vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou du liquide dans les poumons) après avoir pris de l'hydrochlorothiazide dans le passé. Si vous ressentez un essoufflement grave ou des difficultés respiratoires après avoir pris Sandoz Lisinopril HCT, consultez immédiatement un médecin.

#### **Autres mises en garde :**

**Utilisation de l'anesthésie :** Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire sous anesthésie, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez Sandoz Lisinopril HCT.

**Risque de cancer de la peau :** Sandoz Lisinopril HCT contient de l'hydrochlorothiazide. Un traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau non mélanique. Le risque est plus élevé si vous prenez Sandoz Lisinopril HCT depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée. Pendant votre traitement par Sandoz Lisinopril HCT :

- Veillez à inspecter votre peau sur une base régulière à la recherche de nouvelles lésions.
- Vérifiez les zones qui sont le plus exposées au soleil, comme le visage, les oreilles, les mains, les épaules, le haut de la poitrine et le dos.
- Limitez votre exposition au soleil et aux lits de bronzage en salle. Utilisez toujours un écran solaire (FPS de 30 ou plus) et portez des vêtements qui vous protègent du soleil lorsque vous êtes à l'extérieur.
- Si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous découvrez une lésion inattendue sur votre peau (comme une bosse, une excroissance, une plaie ou une tache) pendant votre traitement, informez-en immédiatement votre médecin.

**Troubles oculaires soudains :** Le traitement par l'hydrochlorothiazide dans Sandoz Lisinopril HCT peut provoquer des problèmes oculaires soudains tels que :

- **Myopie :** myopie ou vision trouble d'apparition soudaine.
- **Glaucome :** une pression accrue vos yeux, une douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut entraîner une perte de vision permanente.
- **Épanchement choroïdien :** une accumulation anormale de liquide dans la couche vasculaire de l'œil qui peut entraîner des modifications de la vision.

Ces troubles oculaires sont liés à Sandoz Lisinopril HCT et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant le début du traitement par ce médicament. Vous pourriez être plus à risque si vous avez des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides. Si vous ressentez les symptômes ci-dessus, arrêtez de prendre Sandoz Lisinopril HCT et consultez immédiatement un médecin.

**Surveillance** : Pendant votre traitement par Sandoz Lisinopril HCT, votre professionnel de la santé peut surveiller :

- Votre fonction rénale.
- Votre tension artérielle.
- La quantité d'électrolytes dans votre sang (comme le potassium).

**Conduite de véhicules et utilisation de machines** : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à Sandoz Lisinopril HCT. 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.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Lisinopril HCT :**

#### Interactions médicamenteuses sévères

- Médicaments contenant de l'aliskirène ou d'autres inhibiteurs de l'ECA si vous avez également :
  - Diabète (avec ou sans lésions à des organes cibles),
  - Maladie rénale,
  - Des niveaux élevés de potassium, ou
  - Insuffisance cardiaque avec hypotension artérielle.
- Sacubitril/valsartan.
- Hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui peut être utilisée pour traiter des maladies telles que le syndrome néphrotique ou les maladies du collagène, et dans les tests de diagnostic.

- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur). Ils 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 médicament antifongique.
- Antiacides.
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer notamment le cyclophosphamide, le méthotrexate, le temsirolimus et l'évérolimus.
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
- (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Médicaments pour traiter le diabète tels que l'insuline et les médicaments par voie orale
- (comme les sulfonylurées).
- Résines chélatrices des acides biliaires utilisées pour abaisser le taux de cholestérol comme la cholestyramine
- D'autres médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment :
  - Diurétiques (« pilules qui éliminent l'eau »)
  - Produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez),
  - Guanéthidine
  - Diazoxide,
  - Méthyldopa
  - Bêta-bloquants comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol,
  - Vasodilatateurs
  - Bloqueurs des canaux calciques tels que la félodipine, l'amlodipine et la nifédipine,
  - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
  - Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II tels que le candésartan, le valsartan et losartan.
  - Inhibiteurs directs de la rénine
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Capsaïcine, un 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 auto-immunes.
- Digoxine, médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques.
- Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) (par exemple alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine).
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels que la carbamazépine et le topiramate.
- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, y compris l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Or (aurothiomalate sodique), utilisé pour traiter les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte, notamment l'allopurinol, probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase
- Un type de médicament appelé « inhibiteur neutre de l'endopeptidase».
- Lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Médicaments pouvant entraîner une baisse des taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) tels que les laxatifs, les corticostéroïdes (comme la prednisone) et les dérivés de l'acide salicylique.
- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, tels que l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib.
- Médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans le sang (hyperkaliémie) tels que les suppléments de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium.
- Rituximab utilisé pour traiter le cancer, le rejet de greffes et certaines maladies auto-immunes
- Inhibiteurs de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR) tels que sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe.
- Relaxants des muscles squelettiques utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.
- Les antibiotiques tétracyclines
- Activateur tissulaire du plasminogène (TPA) utilisé pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.
- Les amines pressives telles que la noradrénaline.

### **Comment Sandoz Lisinopril HCT s'administre-t-il?**

- Prenez Sandoz Lisinopril HCT exactement comme votre médecin l'a prescrit.
- Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.



- Sandoz Lisinopril HCT doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne faut PAS broyer, couper ou mâcher le comprimé.
- Sandoz Lisinopril HCT peut être pris avec ou sans aliments. Si Sandoz Lisinopril HCT cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé a décidé de la meilleure dose pour vous. Prenez votre dose une fois par jour, exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Lisinopril HCT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Lisinopril HCT?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de la prise de Sandoz Lisinopril HCT. Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

- Étourdissements
- Maux de tête
- Toux
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Diarrhées, nausées, vomissements, indigestion
- Symptômes de rhume ou de grippe
- Crampes ou douleurs musculaires
- Sensation d'épingles ou d'aiguilles dans les mains ou les pieds
- Éruption cutanée
- Impuissance, diminution de la libido

- Douleur abdominale, maux d'estomac, baisse de l'appétit, constipation
- Douleurs ou crampes musculaires

Sandoz Lisinopril HCT peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hausse ou baisse du taux de potassium dans le sang :</b> Battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.		✓	
<b>Tension artérielle basse :</b> Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut survenir quand vous passez d'une position assise ou couchée à une position debout.	✓		
<b>Cancer de la peau non mélanique :</b> Bosse ou tache décolorée sur la peau qui reste après quelques semaines et qui se modifie lentement. Les bosses cancéreuses sont rouges/roses et fermes et transforment parfois en ulcères. Les tâches cancéreuses sont habituellement plates et squameuses		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> Éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Déséquilibre électrolytique :</b> Faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.		✓	
<b>Hausse du taux de sucre dans le sang :</b> Besoin fréquent d'uriner, soif et faim	✓		
<b>Troubles des reins :</b> Diminution de la fréquence d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
<b>Troubles du foie :</b> Jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
<b>Tachycardie</b> (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, accélération du rythme cardiaque		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> Ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse, petits points violets ou rouges sous la peau.		✓	
<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe.		✓	
<b>Œdème :</b> enflure anormale des bras, mains, jambes, chevilles ou pieds.		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions cutanées graves:</b> fièvre, éruption cutanée sévère, ganglions lymphatiques enflés, sensation			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
grippale, cloques et peau qui pèle pouvant apparaître dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine.			
<b>Détresse respiratoire aiguë</b> : essoufflement sévère, fièvre, faiblesse, confusion			✓
<b>INCONNU</b>			
<b>Anémie</b> (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	
<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>Épanchement choroïdien</b> (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur oculaire, vision floue.			✓
<b>Hallucinations</b> : sensation de voir ou d'entendre des choses.		✓	
<b>Lupus</b> (une maladie auto-immune qui survient lorsque le système immunitaire de votre corps attaque vos propres tissus et organes) : fièvre, malaise, douleurs articulaires ou musculaires, fatigue, etc. Les		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
conditions peuvent être activées ou aggravées.			
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale qui durent ou s'intensifient quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*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.*

#### Entreposage :

- Conservez dans l'emballage d'origine à température ambiante (15 à 30 °C), hermétiquement fermé et à l'abri de la lumière.

- Retournez tous les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin à votre pharmacie pour élimination.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

**Pour en savoir plus sur Sandoz Lisinopril HCT :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>), ou le site Web du fabricant au <https://www.sandoz.ca/fr>, ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Ce dépliant a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 26 mai 2024