

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés de 10 mg / 12,5 mg, 20 mg / 12,5 mg et 20 mg / 25 mg, destinés à la voie orale

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 21 novembre 2007

Date de révision :
Le 26 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283429

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil respiratoire

12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers.....	16
7.1.1 Grossesse	16
7.1.2 Allaitement	17
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	19
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.1 Interactions médicamenteuses graves	25
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.4 Interactions médicament-médicament.....	26
9.5 Interactions médicament-aliments	40

9.6	Interactions médicament-herbes médicinales	40
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	40
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	40
10.1	Mode d'action.....	40
10.2	Pharmacodynamie.....	41
10.3	Pharmacocinétique.....	42
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	43
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		44
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ESSAIS CLINIQUES	46
14.1	Essais cliniques, par indication	46
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	46
15	MICROBIOLOGIE	50
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	50
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	62
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		63

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) (comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui cette association médicamenteuse est jugée appropriée.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) n'est pas indiqué pour le traitement initial (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les patients chez qui on instaure un traitement par l'administration concomitante de lisinopril et d'un diurétique risquent de présenter de l'hypotension symptomatique (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension](#)).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En règle générale, l'effet du traitement sur la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de lisinopril (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) sont contre-indiqués chez :

- les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- 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, Système immunitaire, Œdème de Quincke](#)).

- les patientes qui sont enceintes, ont l'intention de le devenir ou sont capables de procréer et qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates (voir [7.1.1 Grossesse](#) 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'œdème de Quincke.
- les patients qui prennent en concomitance des médicaments contenant de l'aliskirène et qui présentent :
 - un diabète (de type 1 ou de type 2);
 - une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\)](#) et [Fonction rénale](#), et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).
- les patients qui prennent en concomitance des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA et qui présentent :
 - un diabète (de type 1 ou 2) accompagné de lésions à des organes cibles;
 - une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Administrés au cours de la grossesse, les IECA peuvent comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) devrait être interrompu le plus tôt possible après le diagnostic de grossesse (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée. L'association fixe ne doit pas être utilisée pour le traitement initial. La dose de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) doit être déterminée en fonction de l'ajustement posologique de chacun des agents séparément.
- En règle générale, il n'est pas nécessaire d'administrer plus de 50 mg d'hydrochlorothiazide par jour, en particulier lorsque ce diurétique est associé à un antihypertenseur.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

Une fois que la posologie individuelle de chaque agent a été déterminée (voir ci-dessous), on peut substituer à ces 2 médicaments TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) à raison de 1 comprimé à 10 mg/12,5 mg, ou encore 1 ou 2 comprimés à 20 mg/12,5 mg ou à 20 mg/25 mg 1 fois/jour, dans les cas où l'association fixe correspond à la dose déterminée pour chaque composant (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Lisinopril en monothérapie

La dose initiale habituellement recommandée chez les patients atteints d'hypertension essentielle et qui ne prennent pas de diurétiques est de 10 mg de lisinopril, 1 fois/jour. La posologie doit être ajustée en fonction de l'effet du traitement sur la tension artérielle. La posologie habituelle varie de 10 à 40 mg/jour, administrés en une seule dose. L'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de la période entre les doses indépendamment de la dose administrée, mais généralement avec une dose de 10 mg/jour. Cette diminution peut être évaluée en mesurant la tension artérielle avant l'administration du médicament pour vérifier si des chiffres tensionnels satisfaisants se maintiennent durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager d'augmenter la dose. Dans les études cliniques contrôlées de longue durée, la dose maximale utilisée était de 80 mg/jour.

S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen de lisinopril administré seul, on peut ajouter une faible dose de diurétique. Il a été démontré que l'ajout d'une dose de 12,5 mg d'hydrochlorothiazide produisait un effet additif. Après l'ajout d'un diurétique, il peut être possible de réduire la dose de lisinopril.

Patients traités par un diurétique

Chez les patients qui prennent déjà un diurétique, l'administration de la dose initiale de lisinopril peut déclencher une hypotension symptomatique. La prise du diurétique devrait, si possible, être interrompue 2 à 3 jours avant d'entreprendre le traitement avec le lisinopril afin de réduire les risques d'hypotension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). La posologie du lisinopril devrait être réglée en fonction de la réponse de la tension artérielle.

S'il est impossible de maîtriser l'hypertension au moyen du lisinopril seul, on peut reprendre le traitement aux diurétiques tel qu'il a été mentionné précédemment.

Si la prise de diurétiques ne peut être interrompue, on doit alors administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril et garder le patient sous surveillance médicale au moins 2 heures, puis 1 heure

de plus après la maîtrise de la tension artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En règle générale, il est inutile d'administrer d'autres diurétiques pendant le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z).

Ajustement posologique en présence de maladies

Insuffisance rénale : Chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 30 mL/min, on doit procéder au réglage posologique habituel des 2 composants pris séparément.

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex. le polyacrylonitrile [PAN] et pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec du sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un IECA (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système 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 mg/jour. La posologie peut être augmentée jusqu'à la maîtrise de la tension artérielle ou jusqu'à une dose maximale de 40 mg/jour.

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

Ajustement posologique pour les populations particulières

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (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 concomitamment, étaient semblables chez les hypertendus âgés et les hypertendus plus jeunes. D'après les études pharmacocinétiques, des ajustements posologiques additionnels pourraient devoir être envisagés (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne faut pas broyer, fractionner ni mâcher le comprimé.

4.5 Dose oubliée

Le patient doit savoir que s'il oublie une dose, il ne doit pas prendre une dose additionnelle pour compenser. Il doit simplement prendre la prochaine à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas de données spécifiques en ce qui concerne le traitement d'un surdosage par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z). Il faut administrer un traitement de soutien symptomatique. Par ailleurs, il faut interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et garder le patient sous étroite surveillance. Les mesures thérapeutiques recommandées consistent entre autres à provoquer des vomissements ou à effectuer un lavage gastrique, ou les deux à la fois, si l'ingestion est récente. Il faut également traiter la déshydratation, le déséquilibre électrolytique et l'hypotension par des méthodes reconnues.

Lisinopril

Parmi les symptômes du surdosage, citons l'hypotension grave, les troubles électrolytiques et l'insuffisance rénale. Les patients ayant pris une surdose doivent faire l'objet d'une surveillance très étroite. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit avoir recours à des mesures permettant d'empêcher l'absorption du produit et à des méthodes visant à en accélérer l'élimination. En présence d'hypotension grave, on doit placer le patient dans la même position que s'il avait subi un choc et installer immédiatement une perfusion intraveineuse d'un soluté physiologique salin. On doit envisager l'administration de médicaments vasopresseurs, notamment l'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

Hydrochlorothiazide

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 10 mg / 12,5 mg, 20 mg / 12,5 mg et 20 mg / 25 mg	Amidon de maïs, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, mannitol, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (comprimés de 10 mg /12,5 mg et de 20 mg / 25 mg).

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

Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) de 20 mg / 12,5 mg est blanc ou blanc cassé, de forme ronde et porte l'inscription gravée **N** sur un côté et **20/12.5** sur l'autre côté. Le comprimé renferme 20 mg de lisinopril (sous forme de lisinopril dihydraté) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Flacons de 100 et boîtes de 30 en plaquettes alvéolées.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer de la peau non mélanique : Certaines études épidémiologiques ont signalé un risque accru de cancer de la peau non mélanique (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome spinocellulaire [CSC]) après un traitement par l'hydrochlorothiazide. Le risque peut s'accroître avec l'utilisation cumulative du médicament (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). L'action photosensibilisante de l'hydrochlorothiazide pourrait favoriser l'apparition d'un cancer de la peau non mélanique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Hydrochlorothiazide](#)).

Il faut informer les patients qui prennent de l'hydrochlorothiazide du risque possible de cancer de la peau non mélanique. Il faut les aviser d'inspecter leur peau sur une base régulière à la recherche de nouvelles lésions ainsi que de modifications aux lésions existantes, et de signaler rapidement la présence de toute lésion cutanée suspecte. Il faut également aviser les patients de limiter leur exposition aux rayons du soleil, d'éviter les lits de bronzage et de se protéger adéquatement (p. ex. utiliser un écran solaire à large spectre ayant un FPS de 30 ou plus, porter des vêtements et un chapeau) lorsqu'ils s'exposent au soleil ou aux rayons UV afin de réduire au minimum le risque de cancer de la peau.

Des solutions de rechange à l'hydrochlorothiazide peuvent être envisagées pour les patients qui sont exposés à un risque particulièrement élevé de cancer de la peau non mélanique (p. ex. ceux qui ont la peau claire, qui ont des antécédents personnels ou familiaux connus de cancer de la peau, qui sont sous traitement immunosuppresseur, etc.) (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Appareil cardiovasculaire

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) : Il a été démontré que l'administration concomitante d'un IECA, y compris le lisinopril, ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ou présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'un IECA, y compris le lisinopril contenu dans TEVA/LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), et d'autres agents inhibant le système rénine-angiotensine, tels que les ARA ou les médicaments renfermant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée pour les autres patients, puisque ce traitement a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë) et à une hyperkaliémie.

On doit éviter l'emploi concomitant 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 réserve d'une surveillance étroite et fréquente de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du lisinopril, généralement à la suite de la première ou de la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Ce trouble est toutefois plus susceptible de se manifester chez les patients qui présentent une hypovolémie due à la prise de diurétiques, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à des vomissements. Par conséquent, TEVA/LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) ne devrait pas être utilisé pour instaurer un traitement ni dans les cas où l'on doit modifier la posologie. Il y a aussi un risque d'hypotension grave chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire rénine-dépendante. TEVA/LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) n'est pas indiqué dans ce type d'hypertension (voir [1 INDICATIONS](#)). Chez les patients présentant une cardiopathie ischémique ou 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](#)). À

cause d'un risque de chute de la tension artérielle, le traitement doit être instauré sous étroite surveillance médicale, de préférence en milieu hospitalier, chez les patients sujets à une hypotension. On doit également suivre ces patients de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que l'on augmente la dose de lisinopril ou d'hydrochlorothiazide, ou des deux médicaments. Ces recommandations s'appliquent également aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave accompagnée ou non d'insuffisance rénale, chez qui on a observé une hypotension excessive pouvant donner lieu à une oligurie ou à une urémie évolutive, ou aux deux à la fois, et rarement à une insuffisance rénale aiguë ou à la mort.

Lorsque de l'hypotension se manifeste, il convient de placer le patient en position couchée et de lui administrer, au besoin, un soluté physiologique en perfusion intraveineuse. La survenue d'une hypotension transitoire ne représente pas nécessairement une contre-indication à la poursuite du traitement; le traitement peut généralement être repris sans difficulté une fois que la tension artérielle a été normalisée par une augmentation de la volémie. Cependant, on doit envisager de réduire la dose ou d'administrer seulement l'un des deux composants.

Sténose valvulaire/myocardiopathie hypertrophique : Certaines données théoriques laissent supposer que les patients atteints de sténose aortique pourraient présenter un risque particulier de réduction de la perfusion coronarienne lors du traitement avec des vasodilatateurs, étant donné que l'allègement de la post-charge est moins prononcé chez ces patients.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) doit être administré avec prudence aux patients atteints de myocardiopathie aortique ou hypertrophique.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Des étourdissements ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z).

Les personnes qui prennent le volant ou qui utilisent des machines potentiellement dangereuses doivent user de prudence.

Oreilles/Nez/Gorge

Toux : On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît généralement qu'après l'interruption du traitement par les comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide ou après une diminution de la dose.

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

Systeme endocrinien et métabolisme

Métabolisme : Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie des agents hypoglycémiantes (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 : Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques peuvent produire de l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Taux sérique d'iode lié aux protéines (ILP) : Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Il faut interrompre l'administration des diurétiques thiazidiques avant d'effectuer les épreuves de la fonction parathyroïdienne.

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

Hypercalcémie : Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hyperparathyroïdie sous-jacente.

Hyperkaliémie : Lors d'études cliniques, on a observé une hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 1,4 % des patients hypertendus. Dans la plupart des cas, il s'agissait de valeurs isolées qui sont redevenues normales malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a pas entraîné l'interruption du traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent être l'insuffisance rénale, le diabète 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 [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Hématologie

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Insuffisance hépatique : Une hépatite (avec une progression très rare vers l'insuffisance hépatique), un ictère (hépatocellulaire ou cholestatique, ou les deux à la fois), une augmentation marquée des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique, ou de ces 2 constantes

simultanément, se sont produites durant un traitement avec le lisinopril chez des patients atteints ou non de troubles hépatiques préexistants. Dans la plupart des cas, ces problèmes se sont résolus avec l'interruption du traitement et un suivi médical approprié.

Si au cours d'un traitement avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), le patient éprouve un symptôme inexpliqué, notamment durant les premières semaines ou les premiers mois, il est recommandé d'effectuer des épreuves complètes de la fonction hépatique ainsi que tout autre examen jugé nécessaire.

Au besoin, on doit interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z).

Aucune étude adéquate n'ayant été menée auprès de patients atteints de cirrhose ou de toute dysfonction hépatique, il faut être très prudent lorsqu'on utilise TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) chez des patients atteints de troubles hépatiques préexistants. On veillera en outre à obtenir un bilan hépatique initial complet avant d'administrer le médicament, après quoi on surveillera de près la réponse du patient au traitement ainsi que les effets métaboliques de l'agent (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

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

Système immunitaire

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

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

Œdème de Quincke : On a signalé des cas peu fréquents d'œdème de Quincke chez les patients traités par les comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide. L'œdème de Quincke, qui peut survenir en tout temps au cours du traitement, peut avoir une issue fatale s'il est associé à un œdème du larynx ou de la langue, ou à un état de choc. Dès qu'un œdème apparaît, on doit interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et surveiller le patient jusqu'à ce que le gonflement disparaisse. Lorsque le gonflement se limite à la langue, sans détresse respiratoire, il est possible que les patients doivent rester sous surveillance prolongée puisque le traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes pourrait ne pas être suffisant.

Cependant, lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque de causer une obstruction des voies respiratoires, on doit administrer immédiatement un traitement d'urgence, si le cas l'exige. Les mesures d'urgence comprennent l'injection d'épinéphrine par voie s.c. (0,5 mL

en solution de 1:1000) ou des mesures visant à dégager les voies aériennes, ou les deux. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la disparition complète des symptômes.

Les patients recevant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase IV (DDP-IV) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine) peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke sans relation avec un traitement aux IECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les patients recevant un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et 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. La prudence s'impose lorsqu'on entreprend un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou un inhibiteur du NEP, ou vice versa. Il convient de 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 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane : On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex. le polyacrylonitrile [PAN] et pendant une apherèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec du sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un IECA.

La dialyse doit être interrompue dès l'apparition des symptômes suivants : nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les antihistaminiques ne sont d'aucun secours pour atténuer les symptômes. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane pour la dialyse ou une autre classe d'antihypertenseurs.

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

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 sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un inhibiteur de l'ECA (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Ophtalmologie

Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut causer une réaction idiosyncrasique pouvant entraîner un épanchement choroïdien, une myopie transitoire aiguë et/ou glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent une diminution de l'acuité visuelle, une vue brouillée ou une douleur oculaire d'apparition subite se manifestant généralement dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte permanente de la vue.

Le principal traitement consiste à cesser l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) le plus rapidement possible. Il est possible qu'un traitement médical ou chirurgical immédiat doive être envisagé si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Les facteurs de risque du glaucome aigu à angle fermé pourraient être notamment des antécédents d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie : Au cours d'une intervention chirurgicale importante ou d'une anesthésie avec des agents qui provoquent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion de la volémie (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les thiazides peuvent entraîner une augmentation de la réponse à la tubocurarine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Fonction rénale

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

L'utilisation d'IECA, y compris le lisinopril contenu dans TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), ou d'ARA en association avec des médicaments renfermant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les

patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) devrait comprendre une évaluation adéquate de la fonction rénale.

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir au traitement des patients atteints d'insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 mL/min (insuffisance rénale modérée ou grave) (voir [4.1 Considérations posologiques](#)).

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

Appareil respiratoire

Toxicité respiratoire aiguë : De très rares cas de toxicité respiratoire aiguë grave, comprenant le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire survient généralement quelques minutes à quelques heures après la prise. Les symptômes initiaux comprennent la dyspnée, la fièvre, la détérioration pulmonaire et l'hypotension. En cas de diagnostic présumé de SDRA, interrompre l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et administrer un traitement approprié. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux patients qui ont des antécédents de SDRA après la prise d'hydrochlorothiazide.

Troubles cutanés

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, il faut cesser le traitement.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

On doit éviter l'emploi d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse parce que ces agents peuvent être cause de morbidité et mortalité fœtales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser le plus tôt possible le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z). L'emploi de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est contre-indiqué durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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

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

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

Chez le nouveau-né, le lisinopril a été éliminé de la circulation au moyen d'une dialyse péritonéale.

7.1.2 Allaitement

La présence de concentrations d'IECA a été signalée dans le lait maternel humain. L'utilisation des IECA n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent également dans le lait maternel. L'emploi de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est contre-indiqué durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : En règle générale, l'effet du traitement sur la tension artérielle et les effets indésirables ont été similaires chez les patients jeunes et les patients âgés après l'administration de doses équivalentes de lisinopril. Toutefois, les résultats d'études pharmacocinétiques indiquent que les concentrations sanguines maximales et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps doublent chez les personnes âgées; il faut donc ajuster la posologie avec précaution chez les patients de ce groupe d'âge.

Origine ethnique

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) entraînent un taux d'œdème de Quincke plus élevé chez les Noirs que chez les patients d'autres origines ethniques.

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA est généralement plus faible chez les patients de race noire (une population présentant généralement une hypertension à rénine basse) que chez les patients d'autres origines ethniques.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment observé était les étourdissements (7,5 %), mais ont également été observés de cas de maux de tête (5,2 %), de toux (3,9 %), de fatigue (3,7 %) et d'hypotension, incluant l'hypotension orthostatique (3,2 %). Les effets indésirables les plus graves ont été la syncope (0,8 %) et l'hypotension (1,9 %) (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Tableau 2](#)).

L'expérience acquise après la commercialisation donne également des renseignements sur le profil d'innocuité des comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Comme une hypotension symptomatique peut survenir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)), le traitement doit être amorcé sous étroite surveillance médicale chez les patients présentant un risque accru, et l'ajustement posologique doit également se faire sous surveillance médicale étroite.

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.

De rares cas de troubles hépatobiliaires (hépatite, ictère, insuffisance hépatique) ont été observés. Cependant, comme les thiazides peuvent provoquer un déséquilibre électrolytique, des précautions supplémentaires doivent être prises chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, y compris TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z). Un tel effet peut survenir à tout moment durant le traitement. En pareil cas, l'administration de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) doit être interrompue rapidement, et un traitement et une surveillance appropriés doivent être mis en place, afin de s'assurer de la résolution complète des symptômes avant de donner son congé au patient. En outre, le traitement par les antihistaminiques et les corticostéroïdes pouvant ne pas être suffisant, une observation prolongée peut être nécessaire même dans les cas où seule la

langue est tuméfiée et que le patient n'est pas en détresse respiratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Œdème de Quincke](#)).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables des médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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

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

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

Les effets indésirables qui sont survenus chez les patients traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide lors d'études cliniques contrôlées sont indiqués dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 — Fréquence des effets indésirables chez les patients traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide dans des études cliniques contrôlées

	Lisinopril plus hydrochlorothiazide n = 930 (%)	Lisinopril n = 2633 (%)
Organisme entier		
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

	Lisinopril plus hydrochlorothiazide n = 930 (%)	Lisinopril n = 2633 (%)
Effets cardiovasculaires		
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
Gêne thoracique	0,6	-
Œdème	0,1	0,6
Troubles du rythme	0,1	0,5
Angine	0,1	0,3
Troubles digestifs		
Diarrhée	2,5	1,8
Nausées	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
Flatulence	0,2	0,3
Effets dermatologiques		
Éruptions cutanées	1,2	1,0
Prurit	0,4	0,5
Bouffées vasomotrices	0,8	0,3
Œdème de Quincke	-*	0,1
Effets musculosquelettiques		
Crampes musculaires	2,0	0,5
Dorsalgie	0,8	0,5
Douleur à l'épaule	0,5	0,2
Troubles nerveux et psychiatriques		
Étourdissements	7,5	4,4
Céphalées	5,2	5,6
Paresthésie	1,5	0,5
Vertiges	0,9	0,2
Dépression	0,5	0,7
Somnolence	0,4	0,8
Insomnie	0,2	0,3
Effets sur les voies respiratoires		
Toux	3,9	3,0

	Lisinopril plus hydrochlorothiazide n = 930 (%)	Lisinopril n = 2633 (%)
Infections des voies respiratoires supérieures	2,0 0,4	2,1 0,4
Dyspnée		

*Voir lisinopril et hydrochlorothiazide (Effets signalés seulement après la commercialisation du produit)

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Créatinine, azote uréique du sang : On a constaté une légère augmentation des taux d'azote uréique du sang (AUS) (3,8 %) et de créatinine sérique (4,2 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle traités par les comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide. Des augmentations plus marquées ont également été signalées, dans la plupart des cas chez des patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

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

Hémoglobine et hématoците : De légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématoците (baisse moyenne d'environ 0,5 g/100 mL et 1,5 vol/100 mL respectivement) ont été fréquentes chez des patients hypertendus traités par les comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide; ces baisses ont cependant été rarement significatives sur le plan clinique, sauf s'il existait une autre cause d'anémie. Dans des études cliniques, 0,4 % des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'une anémie. Quoique rarement, une anémie hémolytique a été signalée.

Des inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, ont été liés à une agranulocytose et à une aplasie médullaire caractérisées par une anémie, une cytopénie ou une leucopénie. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels on ne peut exclure une relation de cause à effet avec le lisinopril (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#)).

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 signalés après la commercialisation du produit

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

Examens

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

Peu fréquents : Baisse de l'hématocrite

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

Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os

Fréquents : Crampes musculaires

Rares : Faiblesse musculaire

Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires

Fréquents : Impuissance

Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquents : Effets orthostatiques (y compris hypotension), syncope

Peu fréquents : Palpitations

Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, nausées, vomissements

Peu fréquents : Sécheresse buccale

Rares : Pancréatite

Très rares : Angio-œdème intestinal

Troubles endocriniens

Rare : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles généraux et problèmes au point d'administration

Fréquents : Asthénie, fatigue

Peu fréquents : Gêne thoracique

Troubles hépatobiliaires

Très rares : Hépatite – hépatocellulaire ou cholestatique –, ictère et insuffisance hépatique. Dans de très rares cas, on a rapporté chez certains patients que l'apparition indésirable de l'hépatite était suivie de son évolution en insuffisance hépatique. Les patients chez qui un ictère ou une hausse marquée des taux d'enzymes hépatiques survient à la suite de l'emploi de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)

doivent cesser de prendre le médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/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 nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées, paresthésie

Peu fréquents : Symptômes dépressifs

Rare : Troubles olfactifs

Troubles de la peau et des cutanés et sous-cutanés

Fréquents : Éruption cutanée

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, Système immunitaire](#))

Très rares : Pseudolymphome cutané

On a signalé un complexe de symptômes pouvant comprendre : fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité, ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent aussi se produire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Oreilles/Nez/Gorge](#))

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique

Rares : Anémie

Très rares : Agranulocytose, aplasie médullaire, leucopénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie (voir [Hématologie](#))

Troubles du système immunitaire

Fréquence

inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

On a signalé un complexe de symptômes pouvant comprendre : fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée,

éosinophilie et leucocytose. Des éruptions cutanées, de la photosensibilité, ou d'autres manifestations dermatologiques peuvent aussi se produire.

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

Lisinopril

Infections et infestations : Sinusite

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, possiblement consécutifs à une hypotension excessive chez les patients à risque élevé, tachycardie

Troubles digestifs : Douleur abdominale et indigestion, pancréatite

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Diaphorèse

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyponatrémie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Alopécie, prurit, psoriasis et troubles cutanés graves (y compris le pemphigus, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe) ont été signalés

Troubles psychiatriques : Altérations de l'humeur, confusion mentale et vertiges ont été signalés. Comme c'est le cas avec les autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé des cas d'altération du goût, de perturbation du sommeil et d'hallucinations.

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)

Troubles systèmes hématopoïétique et lymphatique : De rares cas d'anémie hémolytique ont été signalés.

Hydrochlorothiazide

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Spasmes musculaires, lupus érythémateux disséminé

Troubles auriculaires et labyrinthiques : Vertige

Troubles digestifs : Constipation, irritation gastrique, pancréatite, sialadénite

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Fièvre

Troubles hépatobiliaires : Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)

Troubles métaboliques et nutritionnels : Anorexie, déséquilibre électrolytique, y compris l'hyponatrémie

Troubles oculaires : Glaucome aigu à angle fermé, myopie aiguë, épanchement choroïdien, vue temporairement brouillée, xanthopsie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Lupus érythémateux cutané, photosensibilité, purpura, urticaire

Troubles psychiatriques : Agitation

Troubles rénaux et urinaires : Dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Détresse respiratoire (comprenant la pneumonite et l'œdème pulmonaire)

Troubles du système immunitaire : Réactions anaphylactiques

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique

Troubles vasculaires : Angéite (vascularite) nécrosante, (vascularite cutanée)

Cancer de la peau non mélanique : Certaines études pharmaco-épidémiologiques laissent entendre que l'utilisation croissante d'hydrochlorothiazide est associée à un risque accru de carcinome spinocellulaire (CSC) et de carcinome basocellulaire (CBC). 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 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

- Association avec le sacubitril/valsartan : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- Association avec des médicaments contenant de l'aliskirène : voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine \(SRA\), Fonction rénale et 9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- 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 ne subit pas de métabolisme et est excrété entièrement tel quel dans l'urine. L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est excrété rapidement par les reins.

La consommation d'alcool en concomitance avec l'utilisation de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) peut accroître le risque d'hypotension orthostatique (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Activateurs tissulaires du plasminogène	EC	Un traitement concomitant avec des activateurs tissulaires du plasminogène pourrait accroître le risque d'œdème de Quincke.	Il convient de 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.
Agents qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique	EC	Les médicaments qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques ajoutent un certain effet antihypertensif à celui du lisinopril.	Les substances qui agissent sur l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrées, mais avec circonspection.
Agents qui provoquent la libération de rénine	EC	L'effet antihypertensif du lisinopril est accentué par des antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).	La prudence est de mise.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant le potassium sérique	T, C, EC	Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une élévation du taux de potassium sérique.	Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride et les suppléments de potassium ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie objectivée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente, car ils peuvent entraîner une augmentation significative du taux sérique de potassium. On doit aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation d'autres médicaments pouvant augmenter le taux sérique de potassium (p. ex. héparine, cotrimoxazole, substituts de sels contenant du potassium).
Agents diminuant le taux sérique de potassium	T	On pourrait s'attendre à ce que l'effet de 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).	Surveiller le taux sérique de potassium.
Alcool, barbituriques et narcotiques	C	Potentialisation possible de l'hypotension orthostatique.	Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, surtout au début du traitement.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Amantadine	C	Des symptômes de toxicité liée à l'amantadine (ataxie, myoclonie, confusion) sont survenus chez un patient atteint de parkinsonisme dont l'état avait été stabilisé antérieurement par l'amantadine (300 mg par jour), 7 jours après l'instauration du traitement par le triamtèrene et l'hydrochlorothiazide. La toxicité liée à l'amantadine serait attribuable à une réduction de la sécrétion tubulaire. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître le risque d'effets indésirables causés par l'amantadine.	Surveiller le patient de près et ajuster la posologie de l'un ou l'autre des médicaments, s'il y a lieu.
Amines pressives (p. ex. la norépinéphrine)	EC	Diminution possible des effets des amines pressives, pas assez importante, cependant, pour que l'on exclue leur utilisation.	
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	Surveiller la concentration sérique de potassium.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)	EC	Le blocage double du SRAA avec des IECA et des ARA a été associé à une augmentation de la fréquence d'hypotension grave, à une diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë) et à l'hyperkaliémie, par rapport à l'utilisation d'un seul agent agissant sur le SRA.	Le blocage double du SRAA avec des IECA et des ARA est contre-indiqué chez les patients souffrant: <ul style="list-style-type: none"> - de diabète avec lésion des principaux organes - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) ou - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) - d'insuffisance cardiaque et d'hypotension (voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 9.4 Interactions médicament-médicament).
Antiacides	EC	L'administration concomitante d'antiacides pourrait diminuer la biodisponibilité orale des IECA en raison du retard de la vidange gastrique et/ou de la hausse du pH gastrique.	La signification de cette interaction sur le plan clinique semble peu importante. À titre de précaution, les patients pourraient prendre leur IECA 1 à 2 h avant ou après la prise d'antiacides ou de médicaments par voie orale qui contiennent des antiacides.
Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant oraux)	EC	L'hyperglycémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut nuire à la maîtrise de la glycémie. La déplétion du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	Surveiller la glycémie. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux de potassium sérique adéquat et ajuster la dose des antidiabétiques, si nécessaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticholinergiques (p. ex. atropine, bipéridène, dompéridone et métoclopramide)	T, EC	<p>Les anticholinergiques peuvent accroître l'absorption et la biodisponibilité orale des diurétiques thiazidiques. Un traitement préalable par la propanthéline a prolongé de 2,4 à 4,8 h le t_{max} 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 antihypertensif produit par l'hydrochlorothiazide. Des résultats semblables ont été rapportés dans une autre étude sur le chlorothiazide.</p> <p>Inversement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.</p> <p>Le mécanisme proposé met en cause une prolongation du temps de transit gastrointestinal attribuable au ralentissement de la motilité intestinale et gastrique causée par les anticholinergiques.</p>	On recommande de surveiller la tension artérielle si l'administration concomitante est envisagée. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiépileptiques (topiramate)	EC	<p>Les diurétiques thiazidiques, comme le chlorothiazide, peuvent accentuer l'effet hypokaliémique du topiramate.</p> <p>Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître la concentration sérique de topiramate.</p>	<p>Lors de l'instauration du traitement par un diurétique thiazidique ou de l'augmentation de la dose, surveiller la hausse de la concentration de topiramate et la survenue d'effets indésirables (p. ex. hypokaliémie). Surveiller étroitement la kaliémie lors d'un traitement concomitant. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose de topiramate.</p>
Antihypertenseurs	EC	<p>L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle.</p> <p>L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthyldopa, antagonistes des canaux calciques, IECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine).</p>	<p>Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance.</p>

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	<p>Chez certains patients, l'administration d'AINS peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p> <p>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.</p> <p>Administrée en concomitance avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, l'indométacine peut amoindrir l'efficacité antihypertensive de ces médicaments.</p>	<p>Lorsqu'on administre simultanément le lisinopril et des AINS, on doit soumettre le patient à une étroite surveillance médicale pour vérifier si l'on obtient l'effet antihypertensif souhaité.</p> <p>Si un traitement d'association est nécessaire, la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. Un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire.</p> <p>Les patients atteints d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement vulnérables.</p>

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate	C	<p>L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut réduire l'élimination rénale des agents cytotoxiques et en potentialiser les effets myélosuppresseurs. On a signalé une augmentation de la myélosuppression lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de 5-fluorouracile. On a observé une hausse significative de la granulopénie pendant l'administration concomitante d'un diurétique thiazidique et d'une chimiothérapie, comparativement à la chimiothérapie sans diurétique thiazidique. Les changements dans la numération des neutrophiles ont été notés le plus souvent pendant la période d'aplasie médullaire maximale provoquée par les médicaments antitumoraux. L'aplasie médullaire provoquée par les agents antinéoplasiques pourrait être prolongée par l'administration concomitante de</p>	<p>On pourrait conseiller un autre traitement antihypertenseur. On doit surveiller étroitement le bilan hématologique des patients recevant cette association. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.</p>
TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)		<p>diurétiques thiazidiques. Les diurétiques thiazidiques ont été associés à des dyscrasies sanguines.</p>	<p>Page 33 de 71</p>

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Capsaïcine	EC	La capsaïcine peut aggraver la toux induite par les IECA.	
Carbamazépine	C	Il peut y avoir un risque accru d'hyponatrémie symptomatique. L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	On doit périodiquement surveiller l'état mental et la concentration sérique de sodium du patient.
Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine et colestipol)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient à l'hydrochlorothiazide dans les intestins et diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	Administrer TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après la prise du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique, au besoin.
Corticostéroïdes et hormone adrénocorticoïde (ACTH)	T	Possibilité de déplétion électrolytique accrue, particulièrement l'hypokaliémie.	Surveiller la concentration sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments au besoin.
Cyclosporine	T	L'administration concomitante pourrait entraîner une hypermagnésémie et une hyperuricémie, et accroître le risque de néphrotoxicité et de complications comme la goutte.	On doit surveiller la fonction rénale ainsi que les taux sériques d'électrolytes, d'acide urique et de cyclosporine. La signification clinique de ces changements n'a pas été établie.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Diazoxide	C	L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'effet hyperglycémiant du diazoxide.	Surveiller la glycémie. Un ajustement de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut être nécessaire chez les patients diabétiques.
Digoxine	EC	Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie) augmentent le risque de toxicité de la digoxine et à d'autres glycosides digitaliques, ce qui peut entraîner des événements arythmiques mortels.	La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), au besoin.
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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) pourraient présenter un risque accru d'œdème de Quincke.	La prudence est de mise lorsque ces deux types d'agents sont administrés en concomitance lorsqu'on entreprend un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR ou vice versa (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke).
Inhibiteurs de la DPP-IV (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)	C	Le traitement concomitant par un inhibiteur de le DPP-IV peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	Faire preuve de prudence lors de l'amorce d'un traitement par IECA chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-IV ou lors de l'amorce d'un traitement par la DPP-IV chez les patients sous IECA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	Le traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA et un inhibiteur de l'endopeptidase neutre (NEP) peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	La prudence est de mise lorsque ces deux types d'agents sont administrés en concomitance et lorsqu'on 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke).
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline)	T, C	L'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller la concentration sérique de sodium. Utiliser avec prudence.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibition double du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par des médicaments renfermant 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 avec de l'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée de manifestations 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'emploi d'un agent produisant un simple blocage du SRA.	Le double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) par des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients souffrant: <ul style="list-style-type: none"> - de diabète (de type 1 ou 2) - d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) - d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou - d'insuffisance cardiaque et d'hypotension L'emploi combiné avec des médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et Appareil cardiovasculaire, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).
Lithium	EC	Les diurétiques et les IECA diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité par le lithium.	L'administration concomitante de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller étroitement la concentration de lithium.

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ÉCT	L'hyperuricémie associée aux diurétiques thiazidiques peut compliquer la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la fréquence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.
Myorelaxants de la classe des curares (p. ex. le tubocurarine)	C	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants non dépolarisants tels que les dérivés du curare.	
Or	C	Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation, y compris bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, pouvant être très graves) après l'administration de préparations injectables contenant de l'or (p. ex. aurothiomalate sodique) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par un IECA.	

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Rituximab utilisé dans le traitement du cancer, du rejet des greffes et de certaines maladies auto-immunes	T, C	Les antihypertenseurs tels que le chlorothiazide peuvent intensifier l'effet hypotenseur du rituximab.	Envisager l'interruption temporaire de la prise des antihypertenseurs pendant les 12 heures précédant la perfusion du rituximab afin d'éviter une hypotension excessive durant ou tout de suite après la perfusion.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os. L'administration concomitante avec des suppléments de calcium et de vitamine D à fortes doses peut potentialiser la hausse de la calcémie.	Les patients particulièrement vulnérables sont ceux qui présentent une hyperparathyroïdie, qui sont traités pour l'ostéoporose ou qui reçoivent de fortes doses de vitamine D pour l'hypoparathyroïdie. Il faut surveiller la calcémie si des diurétiques thiazidiques sont administrés en concomitance avec de fortes doses de calcium et/ou de vitamine D. Il pourrait être nécessaire de réduire la dose ou de cesser l'administration de suppléments de calcium et/ou de vitamine D.
Tétracyclines	T, C	L'administration concomitante de diurétiques et de tétracyclines pourrait entraîner une détérioration de la fonction rénale se manifestant par une hausse du taux sérique de créatinine et de l'azote uréique sanguin.	Il n'est habituellement pas nécessaire d'intervenir sur le plan clinique, sauf en cas de détérioration de la fonction rénale. En cas de détérioration de la fonction rénale, il pourrait être nécessaire d'interrompre la prise d'un ou des deux médicaments.

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

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce produit et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce produit et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Les comprimés de lisinopril d'hydrochlorothiazide réunissent l'activité d'un IECA, le lisinopril, et celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide.

Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidyl-carboxypeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en une substance ayant un effet vasopresseur, l'angiotensine II. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de l'angiotensine II plasmatique, ce qui donne lieu à une stimulation de l'activité rénine plasmatique (en raison d'un blocage du rétrocontrôle négatif exercé sur la libération de rénine) et à une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution d'aldostérone entraîne une légère augmentation du taux de potassium sérique. Chez les patients traités par le lisinopril et un diurétique thiazidique, aucune modification des taux de potassium sérique n'a pu être observée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. Toutefois, on ignore encore l'importance de cette action sur les effets du traitement par le lisinopril.

Quoique le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble reposer essentiellement sur la suppression de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril réduit également la tension artérielle chez les patients atteints d'une hypertension à rénine basse. Toutefois, chez les hypertendus de race noire (une population présentant généralement une hypertension à rénine basse), 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 modifie les mécanismes de réabsorption des électrolytes au niveau des tubules rénaux. Il augmente l'excrétion de sodium et de chlorure en quantités à peu près égales. La natriurèse peut s'accompagner d'une déplétion en potassium et en bicarbonate. Bien que ce composé soit essentiellement un salurétique, des études *in vitro* ont démontré qu'il exerce un effet inhibiteur sur l'anhydrase carbonique, et cet effet pourrait être spécifique aux tubules rénaux. Il ne semble pas que sa concentration dans les érythrocytes et dans le cerveau soit suffisante pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique dans ces tissus.

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

10.2 Pharmacodynamie

Lisinopril

L'administration du lisinopril à des patients hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle mesurée en positions debout et couchée. On n'a pas observé d'augmentation rapide de la tension artérielle lorsqu'on a interrompu brusquement le traitement par le lisinopril. Chez la plupart des patients étudiés, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle est atteinte en 6 heures environ. On a observé un effet antihypertensif 24 heures après l'administration quotidienne des doses uniques recommandées; dans certaines études, cependant, cet effet était plus constant et l'effet moyen beaucoup plus marqué avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen a été considérablement plus faible 24 heures après l'administration que 6 heures après. Dans certains cas, 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

L'étude des effets hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension essentielle a montré que la réduction de la tension artérielle s'accompagnait d'une diminution des résistances vasculaires périphériques avec peu ou pas de modification du débit et de la fréquence cardiaques. Dans une étude portant sur 9 patients hypertendus, l'administration de lisinopril a fait augmenter très légèrement le flux sanguin rénal moyen. Les données de plusieurs études de petite envergure ne concordent pas quant à l'effet du lisinopril sur le débit de filtration glomérulaire chez les hypertendus ayant une fonction rénale normale, mais elles laissent supposer que si des modifications se produisent, celles-ci ne sont pas importantes.

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 ammoniacque. L'excrétion du potassium est légèrement plus élevée, tandis que celle du calcium est plus faible. On note également une intensification de l'excrétion du magnésium.

L'hydrochlorothiazide est éliminé rapidement par le rein. 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 : Le pic de concentration sérique du lisinopril est atteint environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les valeurs décroissantes des concentrations sériques présentent une phase finale prolongée empêchant l'accumulation du médicament. Cette phase finale indique probablement que la liaison à l'ECA a atteint son degré maximal; elle n'est pas proportionnelle à la dose administrée.

L'élimination urinaire du lisinopril a montré que son taux d'absorption est d'environ 25 %, avec de grandes variations entre les sujets (6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

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

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

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

Métabolisme : Non métabolisé, le lisinopril est excrété dans l'urine totalement inchangé.

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

Le lisinopril peut être éliminé au moyen d'une dialyse.

Hydrochlorothiazide

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

Metabolisme : L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais il est rapidement éliminé par le rein.

Élimination : Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures tandis que les concentrations plasmatiques peuvent être décelées pendant un minimum de 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée sous forme inchangée en moins de 24 heures.

Lisinopril – Hydrochlorothiazide

Distribution : L'administration de lisinopril et d'hydrochlorothiazide n'a que peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de l'un et de l'autre médicament. Le comprimé d'association a la même biodisponibilité que les 2 principes actifs administrés simultanément.

Populations et cas particuliers

- **Personnes âgées** : Dans une étude menée chez des volontaires âgés (65 ans et plus) en bonne santé, une seule dose de lisinopril à 20 mg a produit des concentrations sériques plus élevées que celles observées chez des volontaires jeunes en bonne santé qui avaient reçu une dose similaire. Au cours d'une autre étude, on a administré des doses uniques quotidiennes de 5 mg de lisinopril pendant 7 jours consécutifs à des volontaires en bonne santé, jeunes et âgés. Au 7^e jour de traitement, les concentrations sériques maximales de lisinopril étaient plus élevées chez les volontaires âgés que chez les volontaires jeunes.
- **Grossesse et allaitement** : L'hydrochlorothiazide traverse le placenta mais non la barrière hémato-encéphalique; il 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 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

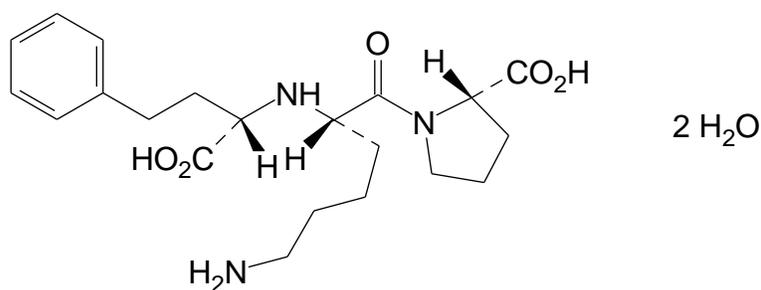
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Lisinopril

Dénomination commune : Lisinopril

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

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅ • 2H₂O

Masse moléculaire : 441,52

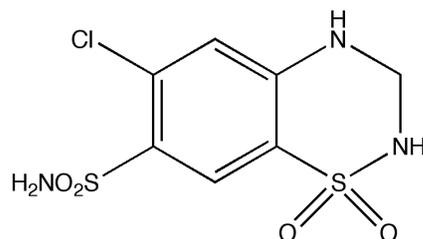
Description : Le lisinopril se présente sous forme de poudre cristalline, de couleur blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol et quasi insoluble dans l'acétone et l'éthanol.

Substance médicamenteuse : Hydrochlorothiazide

Dénomination commune : Hydrochlorothiazide

Dénomination systématique : 1. 2*H*-1,2,4-Benzothiadiazine-7-sulfonamide-6-chloro-3,4-dihydro-, 1,1-dioxyde
2. 6-Chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masse moléculaire : 297,74

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Hypertension essentielle

Les données cliniques sur la base desquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée à répartition aléatoire menée en trois périodes, six séquences, trois traitements comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique de comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ de 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada), de comprimés ZESTORETIC® de 20 mg/12,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) et de comprimés PRINZIDE® 20 mg / 12,5 mg (Merck Frosst Canada Ltd.) à 35 sujets (de sexe masculin et de sexe féminin) en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité comparant les comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ de 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à ceux de ZESTORETIC® de 20 mg/12,5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) est présenté au tableau ci-après :

Lisinopril (1 × 20 mg de lisinopril / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre ¹	Produit testé ²	Produit de référence ³	Rapport des moyennes géométriques en %	IC à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1351,09 1443,99 (38)	1334,84 1410,77 (33)	101,2	95,2 – 107,6
C _{max} (ng/mL)	92,70 100,30 (40)	90,16 96,59 (37)	102,8	95,9 – 110,2
t _{max} ⁴ (h)	6,01 (20)	6,13 (18)		

¹ En raison de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible d'obtenir de valeurs significatives de l'ASC_i et de la t_½.

² Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

³ Comprimés ZESTORETIC® (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 12,5 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Hydrochlorothiazide (1 × 20 mg de lisinopril / 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	IC à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	752,046 776,753 (27)	745,815 771,059 (27)	100,8	97,5 – 104,2
ASC _{inf} (ng•h/mL)	768,009 793,508 (27)	762,089 787,838 (27)	100,8	97,5 – 104,2
C _{max} (ng/mL)	113,190 118,611 (31)	114,292 120,297 (32)	99,0	92,8 – 105,7
t _{max} ³ (h)	1,83 (32)	1,98 (39)		
t _{1/2} ³ (h)	9,26 (12)	9,17 (13)		

¹ Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 12,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

² Comprimés ZESTORETIC® (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 12,5 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Une étude croisée à répartition aléatoire menée en trois périodes, six séquences, trois traitements comprenant l'administration à l'insu d'une dose unique de comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ de 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada), de comprimés ZESTORETIC® à 20 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) et de comprimés PRINZIDE® 20 mg / 25 mg (Merck Frosst Canada Ltd.) à 36 sujets (de sexe masculin et de sexe féminin) en bonne santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité comparant les comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ de 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada) à ceux de ZESTORETIC® de 20 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada Inc.) est présenté au tableau ci-après :

Lisinopril (1 x 20 mg de lisinopril / 25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre ¹	Produit testé ²	Produit de référence ³	Rapport des moyennes géométriques en %	IC à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	1350,48 1382,20 (21)	1321,26 1400,75 (32)	102,2	95,0 - 109,9
C _{max} (ng/mL)	93,89 96,73 (24)	88,74 95,61 (35)	105,8	96,9 - 115,5
t _{max} ⁴ (h)	6,13 (17)	6,14 (15)		

¹ En raison de la méthodologie de l'étude, il n'a pas été possible d'obtenir de valeurs significatives de l'ASC_i et de la t_½.

² Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

³ Comprimés ZESTORETIC® (lisinopril et hydrochlorothiazide) de 20 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Hydrochlorothiazide (1 × 20 mg de lisinopril / 25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques en %	IC à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	1 493,462 1 523,506 (20)	1 505,126 1 541,004 (22)	99,2	95,7 – 102,9
ASC _{inf} (ng•h/mL)	1 524,107 1 554,848 (20)	1 536,497 1 573,082 (22)	99,2	95,7 – 102,7
C _{max} (ng/mL)	233,350 241,694 (28)	230,172 240,861 (32)	101,4	94,7 – 108,6
t _{max} ³ (h)	1,92 (50)	2,05 (42)		
t _½ ³ (h)	9,13 (10)	9,19 (14)		

¹ Comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ de 20 mg / 25 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

² Comprimés ZESTORETIC® de 20 mg / 25 mg (AstraZeneca Canada inc.), achetés au Canada.

³ Exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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

Tableau 4. Toxicité chronique/subaiguë - Lisinopril

Espèce	Durée	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Rat	1 an + interruption de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30 90 ^a	À toutes les doses : diminution du gain pondéral (jusqu'à 16 %) ; augmentation, jusqu'à 4 fois, de l'azote uréique du sang ; réduction du sodium sérique (jusqu'à 3 mEq/L en moyenne) et augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne). À 2, 5, 10 et 30 mg : diminution du poids du cœur. À 5, 10 et 30 mg : augmentation du poids des reins. À 5, 10, 30 et 90 mg : hyperbasophilie des tubes rénaux. À 10, 30 et 90 mg : néphrite interstitielle en foyer.
Chien	1 an + interruption de 6 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg : augmentation de l'azote uréique du sang (d'au moins 2 fois). Une diminution du sodium sérique (jusqu'à 2 mEq/L en moyenne) et une augmentation du potassium sérique (jusqu'à 0,5 mEq/L en moyenne) se sont produites à toutes les doses.

^a L'administration du médicament a été interrompue à la 11^e semaine, et les rats ont été sacrifiés la 27^e semaine.

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 est > 10 000 mg/kg lorsque le produit est administré sous forme de suspension et que la DL50 intraveineuse est égale à 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 est de 461 mg/kg et chez le chien, d'environ 1000 mg/kg. Les chiens ont toléré \geq 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 sur 7 pendant 3 semaines, n'ont démontré aucun effet toxicologique. Trois des rats qui ont reçu 2000 mg/kg/jour du sel sodique de l'hydrochlorothiazide sont morts après le jour 5. 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 \leq 2000 mg/kg, 5 jours sur 7 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 sur 7 pendant 26 semaines; puis 500 mg/kg/jour pendant 7 semaines, suivis d'une période de 11 semaines sans médicament et d'une autre période de traitement de 500 mg/kg/jour, sept jours/semaine pendant 8 semaines. On a noté une légère baisse du potassium sérique, et l'examen macroscopique a révélé de légers dépôts d'un précipité cristallin jaune dans la vessie de 2 des 12 chiens. Les études histomorphologiques n'ont montré aucun changement lié à la prise du médicament.

Tableau 5. Lisinopril et hydrochlorothiazide

Espèce	Durée	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	Orale	Lisinopril/HCTZ* : 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/j	Gain pondéral moyen des animaux traités inférieur de 5 % à 25 % à celui des animaux témoins durant toute l'étude. Azote uréique du sang 2 à 3 fois plus élevé en moyenne chez les animaux traités que chez les témoins. Très légère variation des autres paramètres biochimiques du sang. Diminution des paramètres érythrocytaires à toutes les doses. Diminution du poids du cœur à toutes les doses et augmentation du poids des reins à 10/10 et 30/10 mg/kg/j. Minéralisation de la jonction corticomédullaire chez 2 à 5 rats dans tous les groupes de traitement. Petits ou très petits foyers nécrotiques de la muqueuse gastrique chez 5 rats ayant reçu la dose élevée. Néphrite chronique et début de basophilie des tubes rénaux plus fréquents chez les animaux traités que chez les animaux témoins.

* Hydrochlorothiazide

Pouvoir carcinogène

Hydrochlorothiazide : Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a été associé à des signes incohérents d'activité carcinogène chez les rats et les 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 carcinogène 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 6. Lisinopril

Espèce	Durée de l'étude	N^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	Observations
Souris Crl:CD-1(ICR)BR	92 semaines	50 F & 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été constaté. On a noté une diminution du gain pondéral (7 % à 15 %) chez les femelles ayant reçu la dose de 135 mg. On a également observé une augmentation de la fréquence de néphrites chroniques graves chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 45 et de 135 mg.
Rats CRI:CD (SD) BR	105 semaines	50 F & 50 M	Orale	10, 30 90 mg/kg/j	Aucun signe d'activité cancérogène n'a été observé. On a observé une diminution du gain pondéral (5 % à 14 %) durant les 67 premières semaines de l'étude chez des rats mâles traités par le médicament. Les formations sacculaires au niveau des vaisseaux rétinien à la 100 ^e semaine de traitement étaient plus fréquentes chez les rats à qui l'on avait administré 30 ou 90 mg que chez les animaux témoins. On a noté une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des tubes rénaux à la fin de l'étude chez les mâles traités par le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, on a constaté que ce changement chez les mâles ne se produisait pas à la dose de 1 mg). On a constaté une hausse de la fréquence de néphrites chroniques chez les femelles ayant reçu le médicament (dans une étude additionnelle de 105 semaines au cours de laquelle les animaux ont reçu des doses de 1, 3 et 10 mg/kg/j, la dose sans effet s'est révélée être celle de 10 mg).

Génotoxicité

Tableau 7. Lisinopril

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

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

On n'a pas observé d'effet tératogène chez des souris traitées avec des doses de lisinopril ≤ 1000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 15^e jour de gestation. On a constaté une augmentation des résorptions fœtales à des doses de ≥ 100 mg/kg; cet effet a été évité à des doses de 1000 mg/kg avec l'addition d'une solution saline. On n'a pas noté de fœtotoxicité ni d'effet tératogène chez des rates à qui l'on avait administré ≤ 300 mg/kg/jour de lisinopril (188 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) du 6^e au 17^e jour de la gestation. Chez des rates ayant reçu du lisinopril du 15^e jour de la gestation au 21^e jour du postpartum, on a noté une augmentation de la mortalité chez les ratons entre le 2^e et le 7^e jours du postpartum ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen au 21^e jour. L'augmentation de la mortalité chez les ratons et la diminution de leur poids corporel ne se sont pas produites lorsque la mère avait reçu une solution saline complémentaire.

Chez le lapin, le lisinopril n'a pas entraîné d'effet tératogène à des doses ≤ 1 mg/kg/jour lorsqu'il était administré durant la phase d'organogenèse avec une solution saline complémentaire. L'administration d'une solution saline complémentaire (un soluté physiologique plutôt que l'eau du robinet) visait à éliminer les effets toxiques du produit chez la mère afin de faciliter l'évaluation des effets tératogènes susceptibles de se produire aux doses les plus élevées.

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

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

Tableau 8. Études tératologiques – (Lisinopril)

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Souris	25	100, 300, 1000 1000 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. Augmentation de la fréquence des résorptions fœtales dans tous les groupes d'animaux qui n'avaient pas reçu de soluté physiologique (aucune hausse de l'azote uréique du sang).

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Rat	35	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été constaté. Diminution du gain pondéral de la mère dans tous les groupes d'animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Le test du comportement sur l'activité spontanée a montré une augmentation de l'activité chez les animaux non immobilisés à la 5 ^e semaine du post-partum chez les femelles F1, à la dose de 300 mg avec ou sans soluté physiologique, et à la 6 ^e semaine à la dose de 300 mg seulement, chez les femelles qui avaient reçu du soluté physiologique. Aucune augmentation de l'activité n'a été observée lorsqu'on a répété le test à la 11 ^e semaine chez les mâles et chez les femelles à la dose de 300 mg, avec ou sans soluté physiologique.
Lapin (New Zealand)	18	0,1, 0,3, 1,0 avec soluté physiologique pour tous les groupes	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Aucun effet tératogène n'a été observé. À toutes les doses, on a noté une fréquence accrue d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpes, phalanges de l'avant-pied, os iliaque, astragale et/ou calcaneum) considérée comme le résultat d'un effet toxique sur le fœtus. Une fréquence élevée de résorptions fœtales a été observée chez une lapine ayant reçu la dose de 1 mg.
Lapin (New Zealand)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	Aucun signe de toxicité sur le développement du fœtus ou de l'embryon n'a été observé à des doses toxiques pour la mère. L'administration de doses de 0,125 mg et de 0,5 mg a entraîné la mort des mères, une diminution du gain pondéral de la mère et de la consommation d'aliments, ainsi qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, l'administration de doses de 0,5 mg a produit une réduction des taux sériques de sodium et de chlorure, ainsi qu'une distension diffuse des tubes contournés distaux et une dégénérescence des tubes rénaux.

Tableau 9. Études sur la fertilité, la dernière phase de la gestation, l'allaitement et le développement postnatal – Lisinopril

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Rat	24 F & 24 M	30, 100, 300	Orale	Les mâles ont	Diminution du gain pondéral à toutes les doses chez les mâles n'ayant pas

Espèce	N ^{bre} d'animaux par groupe	Dose mg/kg/j	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
		300 avec soluté physiologique		reçu le médicament pendant 78 jours avant l'accouplement et les femelles pendant 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice, le 20 ^e jour de la gestation.	reçu de soluté physiologique complémentaire, et durant la gestation chez les femelles n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Aucun effet tératogène ni effet sur la fécondité n'ont été observés. Augmentation de la mortalité chez les ratons F1 (3 % à 8 % par rapport à 1 % dans le groupe témoin), du 1 ^{er} au 7 ^e jour du post-partum dans les groupes ayant reçu des doses de 100 et 300 mg (avec ou sans soluté physiologique). Diminution du poids moyen des ratons F1 (poids moyen de 3 % à 7 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) le premier jour du post-partum dans tous les groupes n'ayant pas reçu de soluté physiologique.
Rat	20 F	30, 100, 300 300 avec soluté physiologique	Orale	Du 15 ^e jour de gestation au 21 ^e jour du post-partum	Augmentation de la mortalité (8 % ou 10 % par rapport à 0 % dans le groupe témoin) chez les ratons du 2 ^e au 7 ^e jour du post-partum. Au 21 ^e jour du post-partum, on a observé une diminution du poids des ratons (poids de 8 % inférieur à celui des animaux du groupe témoin) dans les groupes qui avaient reçu des doses de 100 et 300 mg sans soluté physiologique. Aucun effet n'a été observé chez les groupes qui avaient reçu du soluté physiologique. Le développement postnatal n'a pas été affecté.

Hydrochlorothiazide : On a administré de l'hydrochlorothiazide 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 une épreuve de grossesse établie. 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 lié au traitement.

Tableau 10. Tératologie - Lisinopril et hydrochlorothiazide

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Souris	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 10/10, 30/10,	Absence de décès maternel et d'avortement associé au traitement. Absence d'effet associé au

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

Espèce	Durée	N ^{bre} d'animaux par groupe	Voie d'administration	Dose (mg/kg/j)	Observations
Rat	4 semaines	20 ou 22 F	Orale	Lisinopril/Hydrochlorothiazide : 0/0, 3/10, 30/10, 90/10 mg/kg + Soluté physiologique à 0,9 % Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	90/10 mg/kg/j sans soluté physiologique. Aucun retard d'ossification n'a eu lieu dans les groupes ayant reçu les doses de 10/10 et 90/10 mg/kg/j avec soluté physiologique. Signe de fœtotoxicité associée au médicament, une diminution du poids des fœtus vivants a été observée dans tous les groupes de traitement sans soluté physiologique, diminution statistiquement significative ($p \leq 0,05$) dans le cas des doses de 30/10 et 90/10 mg/kg/j. Les résultats de cette étude confirment ceux de l'étude antérieure. Un retard d'ossification cadrant avec la diminution du poids des fœtus vivants a été observé à toutes les doses chez les petits des animaux n'ayant pas reçu de soluté physiologique. Des signes de toxicité maternelle ont également été notés dans les groupes de traitement sans soluté physiologique.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}ZESTORETIC® (Comprimés à 10 mg/12,5 mg, 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 274456, par Searchlight Pharma Inc. (10 novembre 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)

Comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La prise de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) durant la grossesse peut causer du tort au bébé, voire sa mort. Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant le traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), cessez de prendre ce médicament et communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

À quoi TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) sert-il?

- TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est utilisé chez les adultes pour faire baisser la tension artérielle trop élevée.

Comment TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) agit-il?

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est une association de deux médicaments, le lisinopril et l'hydrochlorothiazide :

- Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA). Ce médicament abaisse la tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique (médicament qui élimine l'eau), soit un médicament qui augmente la fréquence des mictions. Ce médicament permet d'abaisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension, mais il aide à la maîtriser. En conséquence, il est important de continuer à prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)?

Ingrédients médicinaux : lisinopril et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, mannitol, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune (comprimés à 10 mg / 12,5 mg et à 20 mg / 25 mg).

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) si :

- Vous êtes allergique au lisinopril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de ce médicament.
- Vous êtes allergique à un sulfamide – la plupart de ces médicaments comportent un ingrédient médicamenteux qui se termine par « -MIDE ».

- Vous avez des antécédents familiaux d'œdème de Quincke (réaction allergique) ou vous avez déjà eu un œdème de Quincke après la prise d'un inhibiteur de l'ECA. Mentionnez à votre professionnel de la santé que cela vous est arrivé.
- Vous prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène et vous présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
 - diabète;
 - maladie des reins;
 - taux élevés de potassium;
 - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle.
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et présentez l'une des maladies ou l'un des états suivants :
 - diabète accompagné de lésions à des organes cibles;
 - maladie des reins;
 - taux élevés de potassium;
 - insuffisance cardiaque accompagnée d'une faible tension artérielle;
 On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicinal, qui finit par « -SARTAN ».
- 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 TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z);
- Vous avez une maladie rénale, de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine.
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de devenir enceinte. La prise de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) pendant la grossesse peut comporter un risque de lésions et même de décès de votre bébé.
- Vous allaitez. TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) est excrété dans le lait maternel.

Avant de prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline.
- Vous avez reçu récemment ou prévoyez recevoir une immunothérapie contre l'allergie aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Vous avez déjà eu des allergies ou de l'asthme.
- Vous avez une valvule cardiaque ou une artère rétrécie.
- Vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC.
- Vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- Vous souffrez d'un trouble du foie ou des reins.
- Vous souffrez de diabète ou d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale.
- Vous souffrez de lupus ou de goutte.
- Vous êtes déshydraté ou souffrez de transpiration, de diarrhée ou de vomissements excessifs.
- Vous consommez un succédané du sel qui contient du potassium, un supplément potassique ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui élimine l'eau).
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Vous suivez un régime à teneur réduite en sel.
- Vous êtes sous dialyse.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous subissez une aphérese des LDL (un traitement visant à réduire le taux de cholestérol LDL dans le sang).
- Vous avez eu un cancer de la peau ou si un membre de votre famille a eu un cancer de la peau.

- 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.
- Vous avez déjà eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation pulmonaire ou de l'eau dans les poumons) après avoir pris de l'hydrochlorothiazide par le passé. En cas d'essoufflement grave ou de difficulté à respirer après la prise de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), consultez un médecin immédiatement.

Autres mises en garde pertinentes

Anesthésie : Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou dentaire sous anesthésie, assurez-vous d'informer votre professionnel de la santé que vous prenez TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z).

Risque de cancer de la peau : TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) contient de l'hydrochlorothiazide. Un traitement par l'hydrochlorothiazide peut augmenter le risque de cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus élevé si vous prenez TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant votre traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) :

- 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. 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 contenu dans TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) peut causer des troubles oculaires soudains tels que :

- **Myopie** : difficulté soudaine à voir loin ou vision trouble.
- **Glaucome** : hausse de la pression oculaire, douleur oculaire. En l'absence de traitement, il peut causer la perte permanente de la vue.
- **Épanchement choroidien** : accumulation anormale de liquide dans l'œil, qui peut entraîner des modifications de la vue.

Ces troubles oculaires sont liés à TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines suivant l'instauration du traitement. Si vous avez des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfamides, vous pourriez être plus à risque. Si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus, cessez de prendre TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) et consultez un médecin immédiatement.

Surveillance : Durant votre traitement par TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), votre professionnel de la santé pourrait surveiller :

- Votre fonction rénale;
- Votre tension artérielle;
- Vos électrolytes (comme le potassium) sanguins.

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) :

Interactions médicamenteuses graves

- Médicaments contenant de l'aliskirène ou d'autres inhibiteurs de l'ECA, en présence de :
 - Diabète (avec ou sans lésions des organes cibles)
 - Maladie rénale
 - Taux de potassium élevés, ou
 - Insuffisance cardiaque avec hypotension
 - Sacubitril/valsartan
-
- Hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui peut être utilisée dans des tests diagnostiques ou pour traiter des maladies telles que le syndrome néphrotique ou les maladies du collagène.
 - Alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments puissants contre la douleur). Ces substances peuvent causer de l'hypotension (tension artérielle basse) et des étourdissements lorsqu'on se met debout alors qu'on était assis ou allongé.
 - L'amantadine utilisée pour traiter la grippe et atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson.
 - L'amphotéricine B, un antifongique.
 - Les antiacides.
 - Les médicaments pour traiter le cancer, comme le cyclophosphamide, le méthotrexate, le temsirolimus ou l'évérolimus.
 - Les antidépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
 - Les médicaments pour traiter le diabète tels que l'insuline et les médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).
 - Les résines fixatrices d'acides biliaires, comme la cholestyramine, utilisées pour réduire le taux de cholestérol.
 - Les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, tels que :
 - les diurétiques
 - la guanéthidine
 - le diazoxide
 - le méthyl dopa
 - les bêtabloquants, comme l'aténolol, le métoprolol, le propranolol
 - les vasodilatateurs
 - les bloqueurs des canaux calciques, comme la félodipine, l'amlodipine, la nifédipine
 - les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
 - les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA), tels que le candésartan, le valsartan, le losartan
 - les inhibiteurs directs de la rénine
 - Les suppléments de calcium ou de vitamine D.
 - La capsïcine, un ingrédient de certaines crèmes utilisées pour soulager les douleurs arthritiques.
 - Les corticostéroïdes utilisés pour le traitement de la douleur articulaire et de l'enflure.
 - La cyclosporine, un médicament utilisé pour traiter les maladies auto-immunes.
 - La digoxine, un médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques.
 - Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) (p. ex. alogliptine, linagliptine, saxagliptine et sitagliptine).
 - Les médicaments qui ralentissent ou stimulent le transit intestinal, tels que l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
 - Les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la carbamazépine et le topiramate.

- L'or (aurothiomalate sodique) utilisé pour traiter les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
- Les médicaments contre la goutte, comme l'allopurinol, le probénécide, les uricosuriques et les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- Un certain type de médicaments appelés « inhibiteurs de l'endopeptidase neutre ».
- Le lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Les médicaments pouvant entraîner un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) tels que les laxatifs, les corticostéroïdes (comme la prednisone) et les dérivés de l'acide salicylique.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour soulager la douleur et l'enflure (comme l'ibuprofène, le naproxène et le célécoxib).
- Les 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.
- Le rituximab, utilisé pour traiter le cancer, le rejet de greffes et certaines maladies auto-immunes.
- Les inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine (mTOR), tels que le sirolimus, un médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation.
- Les relaxants musculaires utilisés pour soulager les spasmes musculaires (p. ex. tubocurarine).
- Les antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Un activateur tissulaire du plasminogène, utilisé pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.
- Les amines pressives, telles que la norépinéphrine.

Utilisation de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)

- Prenez TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) tel que prescrit.
- Il est recommandé de prendre le médicament environ à la même heure chaque jour.
- Le comprimé TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne faut PAS broyer, fractionner ni mâcher le comprimé.
- TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) peut être pris avec ou sans nourriture. Si TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) cause des maux d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé a déterminé la dose qui vous convient le mieux. Prenez-la une fois par jour, exactement comme il vous l'a indiqué.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris une dose trop élevée de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z)

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z). Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- étourdissements;
- mal de tête;
- toux;
- somnolence, fatigue, faiblesse;
- diarrhée, nausées, vomissements, indigestion;
- symptômes de rhume ou de grippe;
- crampes ou douleurs musculaires;
- sensation d'avoir des épingles ou des aiguilles dans les mains ou les pieds
- éruption cutanée;
- impuissance, baisse de la libido;
- douleur abdominale, maux d'estomac, diminution de l'appétit, constipation;
- douleurs ou crampes musculaires.

TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) peut modifier les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces analyses et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Augmentation ou baisse du taux de potassium dans le sang : Battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation généralisée de malaise.		✓	
Tension artérielle basse : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère. Peut survenir lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout.	✓		
Cancer cutané non mélanocytaire : 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 forment parfois des ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et squameuses (lamelles de peau qui se détachent).		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Déséquilibre électrolytique : Faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers.		✓	
Hausse du taux de sucre dans le sang : Besoin fréquent d'uriner, soif et faim.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Troubles rénaux : Diminution du nombre de mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue.		✓	
Trouble du foie : Coloration jaunâtre de la peau et des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, accélération de la fréquence cardiaque.		✓	
RARE			
Diminution du taux de plaquettes : Ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse, présence de petits points violacés ou rouges sous la peau.		✓	
Baisse du taux de globules blancs : Infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		✓	
Œdème : Enflure anormale des bras, des mains, des jambes, des chevilles ou des pieds.		✓	
TRÈS RARE			
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle – peut débiter dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps –, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions, diminution de la quantité d'urine.			✓
Syndrome de détresse respiratoire aiguë : Essoufflement marqué, fièvre, faiblesse, confusion.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : Fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		✓	
Troubles oculaires : – Myopie : perte de la vision de loin ou vue brouillée d'apparition subite. – Glaucome : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
diminution de la vue. – Épanchement choroïdien (accumulation de liquide dans l'œil) : taches aveugles, douleur oculaire, vue brouillée.			
Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.		✓	
Lupus (maladie auto-immune survenant lorsque le système immunitaire s'attaque aux propres cellules ou organes du corps) : Fièvre, malaise, douleurs articulaires ou musculaires, fatigue. Ces états peuvent être activés ou s'aggraver.		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale qui dure ou qui s'intensifie lors du passage à la position couchée, nausées, vomissements.		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

- Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
- Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Ne transférez pas les comprimés TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) dans un autre contenant.
- **Garder hors de la portée et de la vue des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) après la date limite d'utilisation indiquée sur l'emballage. Tous les médicaments inutilisés dont vous n'avez plus besoin doivent être éliminés en prenant les précautions d'usage. Vous pouvez demander conseil à votre pharmacien.

- **N'oubliez pas** d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance par le pharmacien quelques jours avant d'avoir terminé tous les comprimés.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LISINOPRIL/HCTZ (TYPE Z) :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>; ou celui du fabricant : www.tevacanada.com ou en composant le 1-800-268-4127, poste 3.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : 26 juin 2024