

MONOGRAPHIE

Pr

ZESTORETIC[®]

(lisinopril et hydrochlorothiazide)

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

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

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

www.astrazeneca.com

Date de révision :

2 décembre 2011

Numéro de contrôle : 148541

ZESTORETIC[®] et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

PrZESTORETIC®

(lisinopril et hydrochlorothiazide)

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

CLASSE PHARMACOLOGIQUE

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

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice. L'inhibition de l'ECA entraîne une réduction de la concentration de l'angiotensine II plasmatique, ce qui mène à une intensification de l'activité de la rénine plasmatique (en raison de la perte du rétrocontrôle négatif de la libération de rénine) et une diminution de la sécrétion d'aldostérone. Bien que faible, cette diminution entraîne une légère hausse du potassium sérique. Chez les patients traités avec le lisinopril et un diurétique thiazidique, on n'a observé aucune modification du taux de potassium sérique (voir PRÉCAUTIONS). L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un puissant vasodilatateur peptidique. Toutefois, on ignore encore l'importance de ce rôle sur les effets thérapeutiques du lisinopril.

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble surtout reposer sur l'inhibition de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril abaisse également la tension artérielle des patients atteints d'hypertension à faible taux de rénine. Toutefois, chez les hypertendus de race noire (une population présentant généralement une hypertension à 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 agit sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes. Il active l'excrétion du sodium et du chlorure dans une proportion à peu près équivalente. La natriurèse qu'il entraîne peut s'accompagner d'une légère perte de potassium et de bicarbonate. Bien qu'il soit avant tout un salidiurétique, des études *in vitro* ont montré qu'il inhibait également l'anhydrase carbonique et que son action semblait relativement spécifique du mécanisme tubulaire rénal. Il ne semble pas s'accumuler dans les érythrocytes ou le cerveau en quantité suffisante pour influencer sur l'activité de l'anhydrase carbonique de ces tissus.

L'hydrochlorothiazide est utile dans le traitement de l'hypertension. Il peut être administré seul ou comme médicament d'appoint avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide n'a aucun effet sur la tension artérielle normale. Le mécanisme qui régit son action antihypertensive est inconnu. On a avancé qu'il pouvait réduire la teneur en sodium des cellules musculaires lisses des artéioles et qu'il atténuait la réponse à la norépinéphrine.

Pharmacocinétique

Lisinopril

Les concentrations sériques maximales de lisinopril sont atteintes environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les concentrations sériques décroissantes présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase finale représente probablement sa liaison saturable à l'ECA, et n'est pas proportionnelle à la dose. Le lisinopril ne se lie pas à des protéines plasmatiques autres que l'ECA.

Le lisinopril ne subit aucun métabolisme; il est entièrement excrété inchangé dans l'urine. Selon la récupération urinaire, le taux d'absorption du lisinopril est d'environ 25 %, avec une grande variabilité entre les sujets (6 à 60 %) à toutes les doses étudiées (5 à 80 mg).

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

Après l'administration de doses multiples, on a déterminé que la demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.

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

concentrations sériques maximales de lisinopril étaient supérieures chez les sujets âgés que chez les jeunes.

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 PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé, mais est éliminé rapidement par les reins. Sa demi-vie plasmatique se situe entre 5,6 et 14,8 heures lorsque le taux plasmatique peut être surveillé pendant au moins 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

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.

Lisinopril – Hydrochlorothiazide

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

Pharmacodynamique

Lisinopril

L'administration de lisinopril à des hypertendus entraîne une baisse de la tension artérielle en position debout et couchée. On n'a pas observé de hausse rapide de la tension artérielle lors de l'interruption brusque du traitement au lisinopril. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif s'est fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle en 6 heures. Bien qu'on ait démontré qu'après l'administration des doses quotidiennes uniques recommandées, l'effet antihypertensif persistait pendant au moins 24 heures, l'effet était plus constant et l'effet moyen était considérablement plus prononcé dans certaines études avec des doses de 20 mg ou plus qu'avec des doses plus faibles. Toutefois, à toutes les doses étudiées, l'effet antihypertensif moyen était beaucoup plus faible 24 heures après la dose que 6 heures après la dose. Dans certains cas, de 2 à 4 semaines de traitement sont nécessaires pour obtenir une réduction optimale de la tension artérielle.

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZESTORETIC (lisinopril et hydrochlorothiazide) est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

On doit envisager le risque d'œdème de Quincke quand on prescrit ZESTORETIC (voir MISES EN GARDE – Œdème de Quincke).

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

ZESTORETIC n'est pas indiqué pour le traitement initial de l'hypertension. Une hypotension symptomatique peut se produire chez des patients qui entreprennent un traitement en prenant simultanément du lisinopril et un diurétique (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

La dose de chaque composant doit être établie séparément. Si les doses ainsi déterminées correspondent à une association médicamenteuse fixe, l'usage de ZESTORETIC peut se révéler plus pratique pour la prise en charge de l'hypertension. Si un ajustement de la posologie devient nécessaire pendant le traitement d'entretien, il est conseillé d'administrer les deux médicaments séparément.

CONTRE-INDICATIONS

ZESTORETIC (lisinopril et hydrochlorothiazide) est contre-indiqué chez les personnes :

- présentant une hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants du produit;
- présentant des antécédents d'allergie aux inhibiteurs de l'ECA;
- ayant des antécédents d'œdème de Quincke lié à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA;
- souffrant d'œdème angioneurotique héréditaire ou idiopathique, ou en raison de la présence d'hydrochlorothiazide, chez les patients présentant une anurie;

- présentant une hypersensibilité à d'autres médicaments dérivés des sulfamides.

MISES EN GARDE

Mises en garde sérieuses et précautions

L'administration des inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès qu'on constate une grossesse, il faut cesser la prise de ZESTORETIC le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE – Grossesse et Renseignements destinés aux patients).

Œdème de Quincke

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

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

On a observé une plus grande incidence d'œdème de Quincke durant le traitement par un inhibiteur de l'ECA chez les patients de race noire que chez les patients des autres races.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke sans rapport avec un traitement par inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension

L'hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive à un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements. Par conséquent, on ne doit pas utiliser ZESTORETIC pour un traitement initial ou lorsqu'un ajustement de la dose est nécessaire. Il y a aussi un risque d'hypotension grave chez les patients souffrant d'hypertension rénovasculaire rénine-dépendante. ZESTORETIC n'est pas indiqué

dans ce type d'hypertension (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). En raison de la chute possible de la tension artérielle chez les patients pour qui l'hypotension représente un risque, on doit amorcer le traitement avec le lisinopril sous surveillance médicale stricte, de préférence en milieu hospitalier. 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. Les mêmes précautions s'appliquent aux patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, chez qui une chute excessive de la tension artérielle pourrait donner lieu à une oligurie et/ou à une azotémie évolutive et, quoique rarement, à une insuffisance rénale aiguë et/ou la mort.

Si l'hypotension se manifeste, on doit placer le patient en position couchée et, au besoin, lui administrer une solution physiologique salée par perfusion intraveineuse. Une réaction d'hypotension passagère ne constitue pas en soi une contre-indication à la poursuite du traitement; on peut généralement continuer l'administration du produit sans difficulté une fois la tension artérielle rétablie à la suite d'une expansion volumique. Il faut cependant envisager de réduire les doses ou de rétablir le traitement à partir des deux composants administrés séparément.

Neutropénie/agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA sont à l'origine de cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. Et on a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels un lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu. L'expérience actuelle avec le médicament indique que ce problème est rare. On doit effectuer une surveillance périodique du nombre de globules blancs, surtout en cas de connectivites et de maladie rénale.

Azotémie

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Si un patient qui prend ZESTORETIC éprouve des symptômes inexplicables (voir PRÉCAUTIONS – Renseignements destinés aux patients), surtout pendant les premières semaines ou premiers mois de traitement, on recommande d'effectuer une batterie complète de

tests de la fonction hépatique et tout autre test jugé nécessaire. On doit, au besoin, envisager l'arrêt du traitement par ZESTORETIC.

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

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

Hypersensibilité

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

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

Troubles oculaires

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire

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

Grossesse

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent être la cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales lorsqu'on les administre à des femmes enceintes. Il faut cesser la prise de ZESTORETIC dès que l'on constate une grossesse.

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

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

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

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

Études chez les animaux

Le lisinopril ne s'est pas révélé tératogène chez des souris traitées aux jours 6 à 15 de la gestation avec jusqu'à 1000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). On a noté une recrudescence des résorptions fœtales à partir de doses de 100 mg/kg; à des doses de 1000 mg/kg, on a pu les prévenir par l'administration de solution salée. On n'a noté aucune fœtotoxicité ou tératogénicité chez des rates traitées avec jusqu'à 300 mg/kg/jour (188 fois la dose maximale recommandée) de lisinopril aux jours 6 à 17 de la gestation. Chez les rates recevant le lisinopril à compter du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 du post-partum, on a noté une multiplication des mortalités des petits aux jours 2 à 7 du post-partum et un poids moyen plus faible des petits au jour 21 du post-partum, ce qui ne s'est pas produit quand les mères avaient reçu un supplément de solution salée.

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

On a démontré la fœtotoxicité chez les lapines par une recrudescence de l'incidence de résorptions fœtales à une dose orale de lisinopril de 1 mg/kg/jour et par une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète à la plus faible dose testée (0,1 mg/kg/jour). Une dose intraveineuse unique de 15 mg/kg de lisinopril administrée à des lapines gravides aux jours 16, 21 ou 26 de la gestation a entraîné un taux de mortalité fœtale de 88 à 100 %.

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

Allaitement

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

Race

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

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

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

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

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

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des sujets dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex. polyacrylonitrile [PAN] et durant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec du sulfate de dextran) et traités parallèlement par un inhibiteur de l'ECA.

Il faut cesser immédiatement la dialyse en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, brûlures, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. Les symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un type différent de membrane dialysante ou une différente classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

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

Hyperkaliémie

Au cours d'études cliniques, on a observé de l'hyperkaliémie (potassium sérique > 5,7 mEq/L) chez environ 1,4 % des 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, de suppléments de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Sténose valvulaire, myocardiopathie hypertrophique

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

On doit administrer ZESTORETIC avec prudence aux patients atteints de myocardiopathie aortique ou hypertrophique.

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie des agents hypoglycémiantes (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

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

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

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

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

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

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale importante ou lors d'une anesthésie avec des agents qui entraînent de l'hypotension, le lisinopril bloque la formation d'angiotensine II, à la suite de la libération compensatrice de rénine. Si l'on estime que l'hypotension résulte de ce mécanisme, on peut la corriger par une expansion volumique (voir PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses).

Toux

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

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

Personnes âgées

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

Enfants

ZESTORETIC n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'enfant. Par conséquent, l'administration de ce médicament n'est pas recommandée pour ce groupe d'âge.

Risques professionnels

Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Des vertiges ou de la fatigue peuvent être ressentis durant le traitement par ZESTORETIC.

Interactions médicamenteuses

Hypotension - Patients traités par diurétiques

Les patients traités par diurétiques, surtout depuis peu, peuvent parfois subir une baisse excessive de tension artérielle après le début du traitement par le lisinopril. On peut atténuer les risques d'hypotension en arrêtant le diurétique ou en augmentant l'apport en sel avant le début du traitement par le lisinopril (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypotension - Patients traités par antihypertenseurs

L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle.

Suppléments potassiques, agents d'épargne potassique ou succédanés de sel à base de potassium

Comme le lisinopril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse du potassium sérique. Les diurétiques d'épargne potassique, notamment la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, ou encore les suppléments potassiques ne doivent être administrés qu'en cas d'hypokaliémie avérée et de plus, avec prudence et sous surveillance fréquente, car ils peuvent entraîner une augmentation significative des taux de potassium sérique. On doit aussi faire preuve de prudence dans l'utilisation des substituts de sels contenant du potassium.

Agents entraînant la libération de rénine

L'effet antihypertensif de ZESTORETIC est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. les diurétiques).

Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique

Les agents qui influencent l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence. Les bêta-bloquants ajoutent à l'effet antihypertensif du lisinopril.

Lithium

En général, il faut éviter d'administrer du lithium avec un diurétique ou un inhibiteur de l'ECA, car ces agents diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité par le lithium.

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.

d-tubocurarine

Les agents thiazidiques peuvent accentuer la réponse du patient à la tubocurarine.

Insuline et hypoglycémiants par voie orale

Chez les diabétiques, les besoins en insuline et en hypoglycémiants par voie orale peuvent augmenter, diminuer ou demeurer inchangés. Un diabète à l'état latent peut se manifester au cours d'un traitement avec des diurétiques thiazidiques (voir PRÉCAUTIONS - Métabolisme).

Alcool, barbituriques ou narcotiques

Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.

Corticostéroïdes, corticotrophine

Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie peut se produire.

Amines pressives (p. ex. norépinéphrine)

Il pourrait y avoir un affaiblissement de la réponse aux amines pressives, quoique insuffisante pour en écarter l'administration.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Chez certains patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques. Par conséquent, en cas d'administration concomitante de ZESTORETIC et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il faut exercer une surveillance étroite du patient afin de déterminer si les effets souhaités du diurétique sont obtenus.

Chez certains patients dont la fonction rénale est perturbée, l'administration concomitante de lisinopril et d'AINS peut intensifier la détérioration de la fonction rénale.

Administrée en concomitance avec le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, l'indométhacine peut amoindrir l'efficacité antihypertensive de ces médicaments.

Renseignements destinés aux patients

Mises en garde sérieuses et précautions

On ne doit pas administrer ZESTEROTIC pendant la grossesse. Les patientes doivent être avisées de cesser de prendre le médicament et de communiquer avec leur médecin dès que possible si elles découvraient qu'elles sont enceintes pendant qu'elles prennent ZESTORETIC.

Œdème de Quincke

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème du larynx, peut survenir au cours d'un traitement par ZESTORETIC. On doit en aviser les patients et les aviser de signaler immédiatement tout signe ou symptôme pouvant laisser croire à un œdème de Quincke (enflure du visage, des extrémités,

des yeux, des lèvres, de la langue et difficulté à respirer) et de cesser de prendre le médicament tant qu'ils n'auront pas consulté leur médecin traitant.

Hypotension

On doit avertir les patients de signaler tout étourdissement, surtout au cours des premiers jours de traitement. En cas de syncope, il faut aviser les patients d'arrêter le traitement tant qu'ils n'auront pas consulté leur médecin traitant.

On doit prévenir tous les patients que la transpiration abondante et la déshydratation peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle en raison de la réduction du volume liquidien. D'autres causes de réduction volumique, dont les vomissements et la diarrhée, peuvent aussi entraîner une chute de tension artérielle; il faut aviser les patients de consulter alors leur médecin.

Neutropénie

On doit aviser les patients de signaler promptement toute manifestation d'infection (p. ex. mal de gorge, fièvre) qui peut être un signe de neutropénie.

Insuffisance hépatique

On doit aviser les patients de retourner voir leur médecin en cas d'apparition de tout symptôme qui semble lié à un trouble hépatique. Cela comprend les symptômes de type viral au cours des premières semaines de traitement (tels que fièvre, malaise, douleurs musculaires, éruptions cutanées ou adénopathie qui sont des signes possibles de réactions d'hypersensibilité), ou des douleurs abdominales, nausées ou vomissements, perte d'appétit, ictère, démangeaisons ou tout autre symptôme inexpliqué qui survient au cours du traitement.

Vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou vous allaitez?

Prendre ZESTORETIC pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus et même causer sa mort. Ce médicament ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez ZESTORETIC, cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin le plus tôt possible. Il est possible que ZESTORETIC passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ZESTORETIC.

À noter : Comme pour plusieurs autres médicaments, il est judicieux de donner certains conseils aux patients traités avec ZESTORETIC. Ces renseignements ont pour but de favoriser l'emploi sûr et efficace du médicament. Ce n'est pas un recueil complet de tous les effets voulus ou indésirables possibles.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Dans des essais cliniques portant sur 930 patients, incluant 100 patients traités pendant 50 semaines ou plus, les réactions cliniques indésirables les plus graves ont été la syncope

(0,8 %) et l'hypotension (1,9 %). Les réactions cliniques indésirables les plus fréquentes étaient les suivantes : étourdissements (7,5 %), maux de tête (5,2 %), toux (3,9 %), fatigue (3,7 %) et effets orthostatiques (3,2 %).

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

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

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

Effets indésirables signalés durant les essais cliniques contrôlés

Incidence des réactions indésirables chez les patients traités avec ZESTORETIC au cours d'études cliniques contrôlées

	LISINOPRIL 2633 PATIENTS (%)	LISINOPRIL PLUS HYDROCHLOROTHIAZIDE 930 PATIENTS (%)
CARDIOVASCULAIRES		
Hypotension	0,8	1,9
Effets orthostatiques	0,9	3,2
Douleur thoracique	1,1	1,0
Syncope	0,2	0,8
Angine de poitrine	0,3	0,1
Œdème	0,6	0,1
Palpitations	0,8	0,9
Dysrythmies	0,5	0,1
Malaises thoraciques	—	0,6
GASTRO-INTESTINALES		
Diarrhée	1,8	2,5
Nausées	1,9	2,2
Vomissements	1,1	1,4
Dyspepsie	0,5	1,3
Anorexie	0,4	0,2
Constipation	0,2	0,3
Flatulence	0,3	0,2
Douleurs abdominales	1,4	0,9
Sécheresse de la bouche	0,5	0,2
SYSTÈME NERVEUX		
Étourdissements	4,4	7,5
Céphalées	5,6	5,2
Paresthésie	0,5	1,5
Dépression	0,7	0,5

Somnolence	0,8	0,4
Insomnie	0,3	0,2
Vertiges	0,2	0,9
<u>RESPIRATOIRES</u>		
Toux	3,0	3,9
Dyspnée	0,4	0,4
Infection des voies respiratoires supérieures	2,1	2,2
<u>DERMATOLOGIQUES</u>		
Éruptions cutanées	1,0	1,2
Prurit	0,5	0,4
Bouffées vasomotrices	0,3	0,8
Œdème de Quincke	0,1	—*
<u>LOCOMOTRICES</u>		
Crampes musculaires	0,5	2,0
Douleur au dos	0,5	0,8
Douleur à l'épaule	0,2	0,5
<u>AUTRES</u>		
Fatigue	—	3,7
Asthénie	2,7	1,8
Baisse de la libido	0,2	1,0
Fièvre	0,3	0,5
Impuissance	0,7	1,2
Goutte	0,2	0,2

* Voir ZESTORETIC (après la mise en marché uniquement)

Constantes biologiques anormales

Hypokaliémie, hyperkaliémie

Voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie et Interactions médicamenteuses

Créatinine, azote uréique sanguin

On a observé de légères hausses des taux d'azote uréique sanguin (3,8 %) et de créatinine sérique (4,2 %) chez des patients atteints d'hypertension essentielle traités par ZESTORETIC. Par ailleurs, on a signalé des hausses plus marquées de ces taux, qui étaient d'ailleurs fortement susceptibles de se produire, dans les cas de sténose bilatérale des artères rénales (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

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

Acide urique, glucose, magnésium, cholestérol, triglycérides et calcium sériques

(Voir PRÉCAUTIONS – Métabolisme)

Hémoglobine et hématoците

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

Des inhibiteurs de l'ECA, dont le lisinopril, sont à l'origine de cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse, sous forme d'anémie, de cytopénie et de leucopénie. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels un lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir MISES EN GARDE – Neutropénie/agranulocytose).

Expérience postcommercialisation

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Rares : Anémie

Très rares : Agranulocytose, aplasie médullaire, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique (voir MISES EN GARDE – Neutropénie/Agranulocytose)

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : Goutte

Rares : Hyperkaliémie (voir PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie), hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie (voir PRÉCAUTIONS – Métabolisme)

Troubles nerveux et psychiatriques

Fréquents : Étourdissements, céphalées, paresthésie

Peu fréquents : Symptômes dépressifs

Rares : Troubles olfactifs

Troubles cardiaques et vasculaires

Fréquents : Effets orthostatiques (y compris hypotension), syncope

Peu fréquents : Palpitations

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquents : Toux (voir PRÉCAUTIONS – Toux)

Troubles digestifs

Fréquents : Diarrhée, nausée, vomissements

Peu fréquents : Sécheresse buccale

Rares : Pancréatite

Très rares : Angio-œdème intestinal

Troubles hépato-biliaires

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 prenant ZESTORETIC et chez qui survient un ictère ou une hausse marquée d'enzymes hépatiques doivent cesser de prendre le médicament et doivent faire l'objet d'un suivi médical approprié (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Fréquents : Éruption cutanée

Peu fréquents : Hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir MISES EN GARDE – Œdème de Quincke).

Très rares : Pseudolymphome cutané

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.

Troubles osseux, musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents : Crampes musculaires

Rares : Faiblesse musculaire

Trouble de la reproduction et des seins

Fréquents : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Fréquents : Fatigue, asthénie

Peu fréquents : Gêne thoracique

Résultats des analyses

Fréquents : Hausse de l'urée sanguine, hausse de la créatinine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale), hausse des enzymes hépatiques (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique), baisse de l'hémoglobine

Peu fréquents : Baisse de l'hématocrite

Rares : Hausse de la bilirubine sérique (voir PRÉCAUTIONS – Patients atteints d'insuffisance hépatique)

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

Lisinopril

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

Hydrochlorothiazide

Anorexie, irritation gastrique, constipation, ictère (ictère cholestatique intrahépatique), pancréatite, sialoadénite, vertige, xanthopsie, leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante (vascularite) (vascularite cutanée), fièvre, détresse respiratoire, y compris pneumonite et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique, y compris hyponatrémie, spasme musculaire, agitation, vision trouble transitoire, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle, myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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

Lisinopril

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

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

Hydrochlorothiazide

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Hypertension essentielle

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

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

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

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

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

Patients traités avec un diurétique

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

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

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

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

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

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

Dans le cas des patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale de lisinopril est de 2,5 à 5,0 mg/jour. On peut augmenter la posologie jusqu'à ce que la tension artérielle soit maîtrisée ou jusqu'à un maximum de 40 mg par jour.

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

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Les comprimés ZESTORETIC à 10/12,5 mg sont ronds, biconvexes, de couleur pêche et portent l'inscription «Zt» sur «10» gravés sur un côté, et sont lisses de l'autre. Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés et en distributeurs mémo de 30 comprimés.

Les comprimés ZESTORETIC à 20/12,5 mg sont blancs, ronds, biconvexes et portent l'inscription «Zestoretic» gravée sur un côté, et sont lisses de l'autre. Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés et en distributeurs mémo de 30 comprimés.

Les comprimés ZESTORETIC à 20/25 mg sont ronds, biconvexes, de couleur pêche et portent l'inscription «Zestoretic» gravée sur un côté, et sont lisses de l'autre. Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés et en distributeurs mémo de 30 comprimés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lisinopril

hydrochlorothiazide

Nom chimique :

Dihydrate de (S)-1-[N-2-(1-carboxy-3-phényl-propyl)-L-lysyl]-L-proline

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅·2H₂O

C₇H₈ClN₃O₄S₂

Masse moléculaire : 441,53

297,72

Description :

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

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

Composition

En plus des ingrédients actifs, lisinopril et hydrochlorothiazide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate acide de calcium dihydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium, mannitol et amidon prégélatinisé. Les comprimés à 10/12,5 mg et à 20/25 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

Conservation

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

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie du lisinopril

	Espèce/souche	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Résultats
<u>MODE D'ACTION</u>					
Activité inhibitrice <i>in vitro</i> de l'ECA*	Plasma de porc		<i>In vitro</i>		CI ₅₀ = 1,7 ± 0,5 M
Augmentation de la réponse contractile à la bradykinine	Iléon de cobaye	7 segments	<i>In vitro</i>		CA ₅₀ = 1,6 nM
Inhibition <i>in vivo</i> de l'ECA chez le rat**	Mâle Sprague/Dawley	8	i.v.		DI ₅₀ = 2,3 (1,7-3,1) µg/kg
Durée de l'activité inhibitrice <i>in vitro</i> du lisinopril sur l'ECA chez les rats**	Mâle Sprague/Dawley	4	i.v.	3 et 10 µg/kg	Durée approximative : 110 min.
Durée de l'activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez les rats conscients**	Sprague/Dawley	3-5	p.o.	0,03-3,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'au moins 360 min.
Durée de l'activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez les chiens anesthésiés**	Chien bâtard	6	i.v.	1-30 µg/kg	DI ₅₀ = 6,5 µg/kg
Durée de l'activité inhibitrice <i>in vivo</i> du lisinopril sur l'ECA chez les chiens conscients**	Chien bâtard	3	p.o.	0,05-1,0 mg/kg (dose unique)	Durée d'action de 6 à 24 h

EFFETS SUR LA TENSION
ARTÉRIELLE

Activité antihypertensive sur l'hypertension des chiens (doses uniques)	Chien bâtard	3	p.o.	0,3 mg/kg avec et sans hydro-chlorothiazide	Après 2 heures : Lisinopril seul : Réduction de 5 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement. Lisinopril + HCTZ = Réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement.
Activité antihypertensive chez les rats en carence sodique (doses uniques)	Mâle Sprague/Dawley	5	p.o.	0,3 – 3,0 mg/kg par jour pendant 4 jours	Après 2 heures : Réduction de 11 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 1 mg/kg. Réduction de 22 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement à 3 mg/kg. Réponse constante sur 4 jours.
Activité antihypertensive chez les rats à 2 reins Grollman hypertendus (doses uniques)	Mâle Sprague/Dawley	6-7	p.o.	1 et 3 mg/kg	Après 2 heures : Réduction d'environ 6 % de la tension systolique moyenne vs prétraitement, et effet antihypertensif d'une durée d'au moins 24 heures.
Activité antihypertensive chez les rats spontanément hypertendus avec et sans hydrochlorothiazide	Rat SH	3-6	p.o.	1,25 mg/kg HCTZ = 50 mg/kg par jour pendant 3 jours	Augmentation de l'activité hypotensive sur 3-5 jours. 2 heures après l'administration, le lisinopril seul a réduit la tension artérielle moyenne de 198 à 161 mm Hg. Lisinopril + HCTZ = tension artérielle moyenne réduite de 202 à 132 mm Hg.

Activité antihypertensive chez les rats spontanément hypertendus (doses uniques)	Rat SH	3-9	p.o. et i.v.	0,1 - 20 mg/kg	Légère baisse de la tension artérielle à 0,312-5 mg/kg p.o. Baisse prononcée à 20 mg/kg p.o. et 0,1 mg/kg i.v. avec changements statistiquement significatifs presque à tous les intervalles de temps entre ½ heure et 18 heures.
--	--------	-----	--------------	----------------	---

* Inhibition de l'activité enzymatique de l'ECA du plasma de porc avec des substrats marqués au ¹⁴C

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

Pharmacologie de l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide stimule l'excrétion du sodium et du chlorure dans une proportion à peu près équivalente et cause une perte simultanée et généralement faible de bicarbonate.

L'hydrochlorothiazide entraîne une légère réduction de l'excrétion d'ammoniaque, ce qui peut accroître la teneur sanguine en ammoniaque. L'excrétion du potassium est légèrement plus élevée, tandis que celle du calcium est plus faible. 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.

Pharmacologie du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide

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

TOXICOLOGIE

Toxicologie du lisinopril

Toxicité aiguë du lisinopril

Valeurs de DL₅₀

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

Signes de toxicité

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

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

Toxicologie subaiguë ou chronique (lisinopril)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, baisses de 2 à 16 % du gain pondéral et de 12 à 14 % de la masse cardiaque chez les rates.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois	25 F + 25 M	Orale	3, 10, 30	À toutes les doses, hausse d'azote uréique sérique (jusqu'à près de 2 fois) et diminution de la masse cardiaque (7 ou 10 %) chez les rates. À 10 et 30 mg respectivement, baisse du gain pondéral de 11 à 14 % chez les mâles. On a noté aussi : hausse de l'incidence d'érosion focale de la muqueuse gastrique et de basophilie tubulaire rénale focale.
Rat	1 an avec intervalle de 6 mois	25 F + 25 M	Orale	2, 5, 10, 30, 90 ^a	À toutes les doses, baisse du gain pondéral (jusqu'à 16 %). Hausse d'azote uréique sérique jusqu'à 4 fois; baisse du sodium sérique (diminution moyenne à 3 mEq/L) et hausse du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,5 mEq/L). À 2, 5, 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque; à 5, 10 et 30 mg, hausse de la masse rénale; et à 5, 10, 30 et 90 mg, hausse de la basophilie tubulaire rénale. À 10, 30 et 90 mg, hausse de la néphrite interstitielle focale.
Rat	3 mois avec intervalle de 1 mois et 1 mois de rétablissement	30 F + 30 M	Orale	3, 30, 300 3000	À toutes les doses, baisse du gain pondéral de 5 à 11 %, hausse de l'azote uréique sérique (jusqu'à près de 3 fois) et du potassium sérique (augmentation moyenne à 0,4 mEq/L). À 30, 300 et 3000 mg, hausse d'incidence de basophilie tubulaire rénale, et nécrose focale de la muqueuse glandulaire de l'estomac. Une hausse d'incidence de la basophilie tubulaire a persisté chez des rats ayant reçu 300 ou 3000 mg/kg/jour.
Rat	1 mois	15 F + 15 M	Orale	30, 60 30, 60 (avec solution salée)	L'apport de sel a empêché une diminution du gain pondéral et une hausse de l'azote uréique sérique à 30 et 60 mg. Baisse de la masse cardiaque à 30 et 60 mg supprimée par apport de sel seulement chez les mâles à 30 mg. À 30 et 60 mg, changements rénaux causés par régime hyposodé, (dégénérescence tubulaire rénale et basophilie tubulaire rénale) empêchés par l'apport de sel. Érosions gastriques légères ou changements nécrotiques observés chez 1 ou 2 des 30 rats ayant reçu 30 ou 60 mg. Changements non observés chez des rats ayant reçu un apport de sel, à ces doses; toutefois, le lien entre l'amélioration et l'apport de sel est incertain en raison de la faible incidence de ce changement, que l'on peut aussi voir chez des animaux non traités.
Rat	5 jours 6 jours de rétablissement	8 M	Orale	5, 300	Hausse de consommation de solution salée à 2 %, à 5 mg durant traitement et à 300 mg aux jours 2 à 4 après le traitement.

^a Médicament arrêté à la semaine 11; rats sacrifiés à la semaine 27.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	2 semaines	3 F + 3 M	Orale	3, 10, 30	À 30 mg, légère minéralisation du muscle papillaire cardiaque chez un des 6 chiens.
Chien	3 mois avec intervalle de 1 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30	À 10 mg, baisse de concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la numération érythrocytaire chez 2 chiens. Hausse marquée d'azote uréique et de créatinine sériques chez 2 des 10 chiens. Un de ces chiens avait subi une dégénérescence tubulaire rénale marquée et des ulcères de la langue, des gencives et de la muqueuse pylorique gastrique, le tout relié à une urémie. À 30 mg, hausse d'azote uréique sérique (environ 2 fois), et baisse de sodium (à 4 mEq/L) et du chlore sériques (à 3 mEq/mL). À 10 et 30 mg, baisse de la masse cardiaque moyenne (13 à 15 %).
Chien	1 an avec intervalle de 6 mois	5 F + 5 M	Orale	3, 5, 15	À 15 mg, hausse de l'azote uréique sérique (moins de 2 fois). À toutes les doses, baisse du sodium sérique (en moyenne à 2 mEq/mL) et augmentation du potassium sérique (en moyenne à 0,5 mEq/mL).
Chien	18 jours	3 F + 3 M	Orale	60/90 avec et sans solution salée	L'apport de sel a empêché une hausse d'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 mg pendant 8 jours suivis de 90 mg pendant 8 ou 9 jours.
Chien	7 jours	4 F + 4 M	i.v.	60, 90	Baisse de tension artérielle et hausse de l'azote uréique sérique chez des chiens ayant reçu 60 ou 90 mg/kg/jour. L'apport de sérum physiologique (25 mL/kg une heure avant la dose et 4 heures après) a empêché ces changements. On a observé une hausse du potassium sérique (en moyenne à 0,6 mEq/mL) et une baisse du chlorure de sodium (en moyenne à 0,4 mEq/mL) chez tous les animaux ayant reçu un apport de sel ou non.
Chien	1 mois	2 F + 2 M	Orale	3, 30, 300 et 1000	À 30 mg ou plus, hausse de l'azote uréique sanguin, baisse de la densité de l'urine. On a observé l'hyperplasie des cellules épithéliales des tubules rénaux et de la mortalité. Les chiens qui sont morts présentaient une dilatation des tubes contournés distaux et une dégénérescence grasseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet relié au médicament à 3 mg.

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée)	Témoins 5 F + 5 M 3, 10 et 30 mg/kg/jour 3 F + 3 M 100 mg/kg/jour 8 F + 8 M Rétablissement Témoins 2 F + 2 M 100 mg/kg/jour 5 F + 5 M	Orale	3, 10, 30 et 100	Huit des 16 chiens ayant reçu 100 mg sont morts ou ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général. Un des 6 chiens ayant reçu 30 mg a été sacrifié en raison d'un mauvais état général. À 10 mg ou plus, on a observé une hausse de l'azote uréique du sang et une dilatation des tubules rénaux. Une dégénérescence graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal est survenue aux 2 niveaux posologiques les plus élevés. Les changements sont réversibles, car seule une légère dilatation des tubules rénaux était présente chez certains animaux ayant reçu 100 mg après 4 semaines de rétablissement.
Lapin	2 semaines	6 F	Orale	15 (1, 6 et 13 doses) avec et sans solution salée	Basophilie tubulaire rénale et dilatation tubulaire rénale (considérées comme séquelles de la nécrose) après 6 et 13 doses chez des lapins n'ayant pas reçu d'apport de sel. Deux lapins ayant reçu un apport de sel (6 doses) présentaient la même lésion rénale. Un lapin n'a bu que très peu de solution salée et présentait une hausse de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. Hausse de ces paramètres observée chez des animaux n'ayant pas reçu d'apport de sel après 1, 6 et 13 doses.

Études tératologiques (lisinopril)

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Dose mg/kg/jour	Voie	Durée du traitement	Résultats
Souris	25	100, 300, 1000, 1000 avec solution salée	Orale	Jour 6 au jour 15 de gestation	Aucun effet tératogène observé. Hausse du taux de résorption chez tous les groupes sans apport de sel (pas d'augmentation de l'azote uréique sérique).
Rat	35	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Orale	Jour 6 au jour 17 de gestation	Aucun effet tératogène observé. Légère baisse du gain pondéral maternel dans tous les groupes sans apport de sel. Hausse de l'activité à champ ouvert (mesure de l'activité spontanée) à la semaine 5 chez les femelles F1 post-partum à 300 mg avec ou sans apport de sel, mais seulement à 300 mg avec apport de sel chez les femelles à la semaine 6. Lorsque le test à champ ouvert a été répété chez les mâles et les femelles recevant 300 mg avec et sans apport de sel à la semaine 11, aucun effet n'a été noté.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0,1, 0,3, 1,0 tous les groupes avec solution salée	Orale	Jour 6 au jour 18 de gestation	Aucun effet tératogène observé. À toutes les doses, hausse de l'incidence d'ossification incomplète (sternèbres, métacarpiens, phalanges des pattes de devant, os pelviens, astragale et/ou calcanéum) considérée comme un effet fœtotoxique. À 1 mg, une lapine a présenté une forte incidence de résorptions.
Lapin (Nouvelle-Zélande)	18	0,031, 0,125, 0,5	Orale	Jour 6 au jour 18 de gestation	Aucune fœtotoxicité ni embryotoxicité observées à des doses maternotoxiques. À 0,125 mg et 0,5 mg, on a observé une mortalité maternelle, une diminution du gain pondéral chez la rate et de la consommation de nourriture, de même qu'une augmentation de l'azote uréique du sang, de la créatinine et du potassium. De plus, des doses de 0,5 mg ont entraîné des diminutions du sodium et du chlorure sériques et une distension diffuse des tubes contournés distaux ainsi qu'une dégénérescence tubulaire rénale.

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

Espèce	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Durée du traitement	Résultats
Rat	24 F + 24 M	Orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Mâles, 78 jours avant l'accouplement et femelles, de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation.	Baisse du gain pondéral chez les mâles sans apport de sel à toutes les doses, et chez les femelles sans apport de sel pendant la gestation. Aucun effet sur la fécondité et aucun signe tératogène observé. Hausse du taux de mortalité des ratons F1 (3 à 8 % vs témoins 1 %) aux jours 1 à 7 post-partum dans les groupes à 100 et 300 mg (avec et sans solution salée). Baisse de la masse corporelle des ratons F1 (3 à 7 % de moins que témoins) au jour 0 post-partum chez tous les groupes sans apport de sel.
Rat	20 F	Orale	30, 100, 300, 300 avec solution salée	Du jour 15 de la gestation jusqu'au jour 21 post-partum.	Hausse du taux de mortalité des ratons (8 à 10 % vs témoins 0 %) aux jours 2 à 7 post-partum. Baisse de la masse corporelle des ratons (8 % de moins que témoins) au jour 21 post-partum chez les groupes à 100 et 300 mg sans apport de sel. Pas d'effet sur le groupe avec apport de sel. Aucun effet sur la croissance des ratons.

Études de génotoxicité (lisinopril)

Étude	Système d'épreuve	Dose	Résultats
<u>Mutagenèse</u>			
Mutagène microbien avec et sans activation métabolique	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	jusqu'à 2000 µg/plaque	Potentiel mutagène : négatif
	<i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA	jusqu'à 10 mg/plaque	
Mutagenèse cellulaire V-79 de mammifère <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Cellules pulmonaires du Hamster chinois	jusqu'à 10 mM (4,42 mg/mL)	Potentiel mutagène : négatif
<u>Altération de l'ADN</u>			
Étude alcaline <i>in vitro</i>	Hépatocyte de rat	jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction de bris de l'ADN simple brin : négatif
<u>Évaluation chromosomique</u>			
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique	Ovaire d'hamster chinois	jusqu'à 30 mM (13,25 mg/mL)	Induction d'aberration chromosomique : négatif
Épreuve d'aberration chromosomique <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris mâles	jusqu'à 5000 mg/kg	Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif

Études du pouvoir cancérigène (lisinopril)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose Mg/kg/jour	Résultats
Souris Cri:CD- (ICR)BR	92 semaines	50 F + 50 M	Orale	15, 45, 135 mg/kg/jour	Pas de preuve d'effet cancérigène. Baisse du gain pondéral (7 à 15 %) des femelles à 135 mg. On a aussi observé une incidence et une gravité plus importantes de néphrite chronique chez les femelles et les mâles prenant 45 et 135 mg.
Rats Cri:CD(SD)BR	105 semaines	50 F + 50 M	Orale	10, 30, 90 mg/kg/jour	Pas de preuve d'effet cancérigène. Baisse du gain pondéral (5 à 14 %) des mâles traités pendant les 67 premières semaines de l'étude. Sacculations focales des vaisseaux rétiens plus fréquentes chez les rats prenant 30 ou 90 mg que chez les témoins à la semaine 100 du traitement médicamenteux. Hausse de la fréquence d'hypertrophie tubulaire rénale chez les mâles traités à la fin de l'étude (1 mg est la dose sans effet par rapport à cette manifestation chez les mâles, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour). Hausse de la fréquence de néphrite chronique chez les femelles traitées (10 mg est la dose sans effet, selon une étude additionnelle de 105 semaines à 1, 3 et 10 mg/kg/jour).

Toxicologie de l'hydrochlorothiazide

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

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

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

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

Toxicologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Rat	2 semaines	10 F + 10 M	Orale	Lisinopril, 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour Lisinopril/HCTZ* 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	On a observé une baisse du gain pondéral dans tous les groupes traités, ainsi qu'une baisse du chlorure sérique dans les groupes à qui on a administré l'association de médicaments. Hausse de l'azote uréique sérique chez les groupes ayant reçu les deux plus fortes doses de l'association de médicaments. Dégénérescence tubulaire rénale et gastrite ou ulcère gastrique chez un rat de chacun des groupes ayant reçu 10/10 et 30/10 mg/kg/jour. Un autre rat à 30/10 mg/kg/jour a présenté un ulcère gastrique sans toutefois avoir de lésions rénales. Baisse de la masse cardiaque moyenne chez toutes les femelles ayant reçu l'association de médicaments.
Rat	14 semaines	25 F + 25 M	Orale	Étude de toxicité Suivie d'un intervalle de 1 mois avant la nécropsie Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	À toutes les doses, baisse du gain pondéral, hausse de l'azote uréique sérique, baisse du sodium et du chlorure sériques, baisse de la masse cardiaque moyenne. Très légère nécrose focale de la muqueuse fundique de l'estomac aux deux plus fortes doses. Plus forte incidence de basophilie tubulaire rénale chez les animaux traités comparativement aux témoins.
Rat	27 semaines	15 M + 15 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Baisse du gain pondéral moyen (environ 5 - 25 %) chez tous les animaux comparativement aux témoins. Taux d'azote uréique sérique moyen de deux à trois fois supérieur chez les animaux traités comparativement aux témoins. Très faible changement des autres paramètres biochimiques sériques. Baisse des paramètres érythrocytaires à toutes les doses. Baisse de la masse cardiaque à toutes les doses et hausse de la masse rénale aux deux plus fortes doses. Minéralisation de la jonction cortico-médullaire rénale chez 2 à 5 rats dans chaque groupe traité. Très faible à faible nécrose focale de la muqueuse gastrique chez 5 rats ayant reçu la plus forte dose. Néphrite chronique et début de basophilie tubulaire rénale chez les rats traités et les témoins, mais à plus forte incidence chez les rats traités.

* Hydrochlorothiazide

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose mg/kg/jour	Effets
Chien	2 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril, 0, 3, 10, 30 mg/kg/jour Lisinopril/HCTZ* 3/10, 10/10, 30/10 mg/kg/jour	Baisse moyenne du poids corporel chez les chiens ayant reçu 30 mg/kg/jour de lisinopril ou 10 ou 30 mg/kg/jour de lisinopril et d'hydrochlorothiazide probablement reliée au traitement. Hausse de l'azote uréique, de la créatinine et du phosphore sériques aux deux plus fortes doses de l'association de médicaments. On a observé à ces doses, une dégénérescence tubulaire rénale, une déplétion lymphoïde secondaire ainsi que des lésions gastro-intestinales. À la plus forte dose, hausse des taux de SGPT, de phosphatase alcaline, de potassium et de calcium, et baisse du chlorure sérique, nécrose des hépatocytes et minéralisation du muscle papillaire cardiaque.
Chien	14 semaines	5 M + 5 F	Orale	Étude de toxicité suivie d'un intervalle de 1 mois avant la nécropsie Lisinopril/HCTZ 0/0, 1/10, 3/10, 10/10 mg/kg/jour	Trois chiens ayant reçu 10/10 mg/kg/jour de lisinopril et d'hydrochlorothiazide ont présenté des signes physiques attribuables au traitement, dont une baisse de l'activité, une déshydratation et une anorexie. Hausse prononcée des taux sériques d'azote uréique (128,4 à 271,5 mg/100 mL), de créatinine (5,1 à 11,5 mg/100 mL) et de phosphore (9,2 à > 16,0 mg/100 mL) dans le dernier prélèvement chez 3 chiens ayant reçu 10/10 mg/kg/jour de lisinopril/hydrochlorothiazide; ces chiens ont été sacrifiés en raison d'un mauvais état général après 11 ou 18 doses. Ils présentaient une nécrose tubulaire rénale, une déplétion lymphoïde secondaire et des lésions gastro-intestinales. À 3/10 mg/kg/jour, hausse de l'azote uréique sérique. À toutes les doses, baisse du sodium, du potassium et du chlorure sériques probablement due à l'hydrochlorothiazide.
Chien	27 semaines	3 M + 3 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 0,3/1, 1/3, 3/10 mg/kg/jour	Hausse de l'azote uréique sérique chez tous les chiens qui ont reçu 3/10 mg/kg/jour et hausse de créatinine sérique chez quelques-uns d'entre eux. Un de ces chiens a été fortement affecté par le traitement et a présenté une hausse des taux sériques d'azote uréique, de créatinine, de glucose, de SGOT et de SGPT, ainsi qu'une baisse du sodium, du potassium et du chlorure sériques. Ce chien a été sacrifié au cours de la cinquième semaine. Il présentait une dégénérescence tubulaire rénale, une déplétion lymphoïde secondaire et des lésions gastro-intestinales. À la plus forte dose, baisse passagère des paramètres érythrocytaires sanguins et baisse du sodium sérique. À la nécropsie, les mâles de ce groupe présentaient une légère hypertrophie des tubes contournés proximaux probablement due à une hypokaliémie. Les seuls changements observés à 0,3/1 et à 1/3 mg/kg/jour ont été une baisse du potassium et du chlorure sériques et une hausse de l'azote uréique sérique dans le groupe ayant reçu 1/3 mg/kg/jour.

* Hydrochlorothiazide

Études tératologiques (lisinopril et hydrochlorothiazide)

Espèce	Durée	Nombre d'animaux par groupe	Voie	Dose	Effets
Souris	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ* 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) jour 6-15 de la gestation	Aucune mortalité et aucun avortement reliés au traitement. Dans tous les groupes traités, aucun effet relié au traitement sur le poids moyen des fœtus vivants, le nombre d'implantations et le nombre de fœtus morts et vivants. Augmentation dose-réponse de l'incidence des malformations squelettiques. Également dans les groupes traités, augmentation de l'incidence des côtes lombaires (variation squelettique). Toutes les malformations squelettiques, à l'exception des vertèbres supplémentaires, ont été observées chez les souris qui n'ont pas reçu de solution salée et se sont produites à des incidences comparables à celles obtenues dans les groupes témoins d'autres études, certaines ayant été notées dans le groupe témoin de la présente étude. Une répétition de cette étude n'a fourni aucune preuve de malformations squelettiques fœtales reliées au traitement.
Rat	4 semaines	25 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 10/10, 30/10, 90/10 mg/kg 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) jour 6-17 de la gestation	Baisse statistiquement significative ($p \leq 0,05$) du nombre de fœtus vivants par femelle à 90/10 mg/kg/jour de lisinopril/hydrochlorothiazide. Maternotoxicité évidente dans tous les groupes traités sans apport de sel. Baisse significative ($p \leq 0,05$) du poids des fœtus vivants dans tous les groupes traités sans apport de sel. À 90/10 mg/kg/jour avec apport de sel, poids des fœtus vivants comparable à celui des témoins. Augmentation de l'incidence de l'ossification incomplète des sternèbres dans les groupes 30/10 et 90/10 mg/kg/jour sans apport de sel, effet considéré comme embryotoxique. L'ossification n'a pas été retardée à 10/10 ou à 90/10 mg/kg/jour avec apport de sel.
Rat	4 semaines	20 ou 22 F	Orale	Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 30/10, 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) jour 6-17 de la gestation	Fœtotoxicité apparente s'étant manifestée par une baisse reliée au traitement du poids des fœtus vivants à toutes les doses sans apport de sel et statistiquement significative ($p \leq 0,05$) à 30/10 et à 90/10 mg/kg/jour. Les résultats de la présente étude confirment ceux des études précédentes. Retard de l'ossification, concordant avec une baisse du poids des fœtus vivants, à toutes les doses sans apport de sel. Maternotoxicité évidente dans tous les groupes traités sans apport de sel.

* Hydrochlorothiazide

POUVOIR MUTAGÈNE

Lisinopril et hydrochlorothiazide

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

BIBLIOGRAPHIE

Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL.

Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertension* 1985; 3:47-53.

Beermann B, Groschinsky-Grind M.

Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12:297-303.

Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ.

Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:363-368.

Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR.

Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985; 37:342-351.

Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K.

Lisinopril: Dose- peak effect relationship in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:533-538.

Donohoe JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD.

Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.

Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P.

Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl3):S69-S71.

Lancaster SG, Todd PA.

Lisinopril: A preliminary review of its pharmacokinetics properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35:646-669.

Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL.

Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:347-355.

Rotmensch HH, Vlases PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD.

Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984(Jan 1); 53(1):116-119.

Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ, Till AE, Hand E, Vassil TC, Biollaz J, Brunner HR, Schelling JL. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:357-362.

