

MONOGRAPHIE

 ZESTORETIC®

comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

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.ca

Date de révision : 26 juin 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 224598

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

Table des matières

| | |
|---|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 20 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 32 |
| SURDOSAGE | 34 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 35 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 38 |
| FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 38 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 40 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 40 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 41 |
| TOXICOLOGIE | 43 |
| BIBLIOGRAPHIE | 59 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS | 61 |

Pr ZESTORETIC®

comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et teneur | Ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|--|
| Orale | Comprimé : 10/12,5 mg, 20/12,5 mg et 20/25 mg | Amidon de maïs, amidon prégélatinisé, mannitol, oxyde de fer, phosphate acide de calcium, stéarate de magnésium. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZESTORETIC® (lisinopril et hydrochlorothiazide) est indiqué dans :

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

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

ZESTORETIC n'est pas indiqué pour le traitement de l'hypertension rénovasculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Hypotension).

La dose de chaque composant doit être établie séparément. Si les doses ainsi déterminées correspondent à cette 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.

Personnes âgées (> 65 ans) : En général, des doses similaires de lisinopril entraînent une réponse de la tension artérielle et des effets indésirables semblables chez les patients jeunes et

les patients plus âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Personnes âgées (> 65 ans).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : 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.

CONTRE-INDICATIONS

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

- Les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie.
- 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 MISES EN GARDE, 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 MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **Grossesse** et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Les patientes qui allaitent (voir MISES EN GARDE, **Cas particuliers**, **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 (TFG < 60 mL/min/1,73 m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) et Troubles rénaux, et INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

- 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 accompagné de lésions à des organes cibles;
 - une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73m²);
 - une hyperkaliémie (> 5 mmol/L) ou
 - une insuffisance cardiaque congestive avec une hypotension (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA pendant la grossesse peut comporter un risque de morbidité et de mortalité fœtales. Dès que l'on constate une grossesse, il faut cesser la prise de ZESTORETIC le plus tôt possible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers, Grossesse).

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 EFFETS INDÉSIRABLES, 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 TOXICOLOGIE, Pouvoir carcinogène – 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Troubles cardiovasculaires

Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) : Des données indiquent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tels que le lisinopril, un composant de ZESTORETIC, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients présentant un diabète (de type 1 ou de type 2) et/ou une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de ZESTORETIC en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

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 : Une hypotension symptomatique est survenue après l'administration de lisinopril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou après une augmentation de la dose. Elle est plus susceptible de se manifester chez ceux qui présentent une hypovolémie consécutive à un traitement diurétique, à un régime hyposodé, à une dialyse, à une diarrhée ou à 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 atteints 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 EFFETS INDÉSIRABLES). En raison du risque de chute de la tension artérielle chez les patients, on doit amorcer le traitement par le lisinopril des patients qui courent un risque d'hypotension sous surveillance médicale stricte, habituellement à l'hôpital. On doit également suivre ces patients de près pendant les 2 premières semaines de traitement, et chaque fois qu'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 à 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 volémique. Il faut cependant envisager de réduire les doses ou de rétablir le traitement à partir des deux composants administrés séparément.

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

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

Troubles des oreilles, du nez et de la gorge

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

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

Troubles endocriniens et métaboliques

Troubles métaboliques : Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Il pourra être nécessaire d'ajuster la posologie des agents hypoglycémiantes (voir 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 : Il peut survenir une hyperuricémie ou un épisode de goutte aiguë chez certains patients qui prennent un diurétique thiazidique.

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

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

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

Hypercalcémie : Les diurétiques thiazidiques peuvent ralentir l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent occasionner une hausse légère et intermittente du calcium sérique en l'absence de toute perturbation connue du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie prononcée peut traduire une hyperparathyroïdie dissimulée.

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 avec 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, triamtérène 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents augmentant le taux sérique de potassium).

Troubles hématologiques

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

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques

Patients atteints d'insuffisance hépatique : Une hépatite (avec une progression très rare vers l'insuffisance hépatique), un ictère (hépatocellulaire et/ou cholestatique) et des hausses marquées d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine sérique sont survenus en cours de traitement par le lisinopril chez des patients avec ou sans 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 recevant ZESTORETIC éprouve des symptômes inexplicables, surtout au cours des premières semaines ou des 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 chez les patients atteints d'une cirrhose et/ou d'un dysfonctionnement hépatique. On doit utiliser ZESTORETIC avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes. On doit obtenir les valeurs initiales de la fonction

hépatique de tels patients avant de prescrire le médicament et surveiller de près leur réponse et les effets métaboliques.

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

Troubles immunitaires

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

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

Œdème de Quincke : Des cas peu fréquents d'œdème de Quincke ont été signalés chez les patients traités par ZESTORETIC, 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 en présence d'antécédents de chirurgie des 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 un inhibiteur de l'ECA peuvent présenter un risque accru d'œdème de Quincke lorsqu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA (voir 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 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 perméabilité élevée (p. ex. polyacrylonitrile [PAN] et pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité [LDL] avec du sulfate de dextran) et traités en concomitance avec un inhibiteur de l'ECA.

Il faut cesser immédiatement la dialyse en cas de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, 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 classe différente 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 elles sont réapparues lors d'une reprovocation accidentelle.

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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles neurologiques

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

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 ZESTORETIC le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical immédiat pourrait être envisagé si l'on ne peut maîtriser la pression intra-oculaire. Des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline figurent parmi les facteurs de risque de présenter un glaucome à angle fermé aigu.

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie : Chez les patients 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 volémique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles rénaux

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le lisinopril, un composant de ZESTORETIC, ou d'ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène).

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, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Azotémie : L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver azotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Si la fréquence de l'azotémie ou de l'oligurie augmente au cours du traitement d'une maladie rénale évolutive grave, il faut interrompre l'administration du diurétique.

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.

Cas particuliers

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 ZESTORETIC. L'emploi de ZESTORETIC est contre-indiqué durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

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 ≤ 1000 mg/kg/jour (625 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). On a noté une recrudescence des résorptions fœtales à des 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 ni tératogénicité chez des rates traitées avec ≤ 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 postpartum, on a noté une multiplication des mortalités des petits aux jours 2 à 7 du postpartum et un poids moyen plus faible des petits au jour 21 du postpartum, ce qui ne s'est pas produit quand les mères avaient reçu un supplément de solution salée.

Le lisinopril, à des doses de ≤ 1 mg/kg/jour, n'a pas été tératogène lorsqu'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 la fœtotoxicité chez les lapines par une recrudescence de l'incidence de résorptions fœtales à une dose orale de lisinopril de 1 mg/kg/jour et par une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète à la dose testée la plus faible (0,1 mg/kg/jour). Une dose intraveineuse unique de 15 mg/kg de lisinopril administrée à des lapines gravides aux jours 16, 21 ou 26 de la gestation a entraîné un taux de mortalité 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. Les diurétiques thiazidiques se retrouvent également dans le lait maternel. L'emploi de ZESTORETIC est contre-indiqué durant l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : 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.

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

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

Dans 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 %), céphalées (5,2 %), toux (3,9 %), fatigue (3,7 %) et effets orthostatiques (3,2 %).

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

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

Le tableau 1 présente les effets indésirables ressentis par les hypertendus traités par le lisinopril et l'hydrochlorothiazide.

Tableau 1 Incidence des effets indésirables chez les patients traités par ZESTORETIC au cours d'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 |
| Troubles 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 |
| Malaises thoraciques | 0,6 | - |
| Cedème | 0,1 | 0,6 |
| Dysrythmies | 0,1 | 0,5 |

Tableau 1 Incidence des effets indésirables chez les patients traités par ZESTORETIC au cours d'études cliniques contrôlées

| | Lisinopril plus hydrochlorothiazide n = 930 (%) | Lisinopril n = 2633 (%) |
|--|--|--|
| Angine de poitrine | 0,1 | 0,3 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| 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 |
| Flatulences | 0,2 | 0,3 |
| Troubles dermatologiques | | |
| Éruptions cutanées | 1,2 | 1,0 |
| Bouffées vasomotrices | 0,8 | 0,3 |
| Prurit | 0,4 | 0,5 |
| Œdème de Quincke | -* | 0,1 |
| Troubles musculosquelettiques | | |
| Crampes musculaires | 2,0 | 0,5 |
| Douleur au dos | 0,8 | 0,5 |
| Douleur à l'épaule | 0,5 | 0,2 |
| Troubles psychiatriques et du système nerveux | | |
| Étourdissements | 7,5 | 4,4 |
| Céphalées | 5,2 | 5,6 |
| Paresthésie | 1,5 | 0,5 |
| Vertiges | 0,9 | 0,2 |

Tableau 1 Incidence des effets indésirables chez les patients traités par ZESTORETIC au cours d'études cliniques contrôlées

| | Lisinopril plus hydrochlorothiazide n = 930 (%) | Lisinopril n = 2633 (%) |
|--|--|--|
| Dépression | 0,5 | 0,7 |
| Somnolence | 0,4 | 0,8 |
| Insomnie | 0,2 | 0,3 |
| Troubles respiratoires | | |
| Toux | 3,9 | 3,0 |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 2,2 | 2,1 |
| Dyspnée | 0,4 | 0,4 |

* Voir ZESTORETIC (après la mise en marché uniquement)

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

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

Créatinine, azote uréique sanguin : On a observé de légères hausses des taux d'azote uréique sanguin (AUS) (3,8 %) et de créatinine sérique (4,2 %) chez des patients atteints d'hypertension 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux).

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

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

Hémoglobine et hémocrite : On a fréquemment observé de faibles réductions de l'hémoglobine et de l'hémocrite (réduction moyenne d'environ 0,5 pour 100 en grammes et 1,5 pour 100 du volume, respectivement) chez les 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 d'aplasie médullaire, sous forme d'anémie, de cytopénie et de leucopénie. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose et de neutropénie pour lesquels un lien de cause à effet avec le lisinopril ne peut être exclu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été observés et 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, anémie hémolytique, dépression médullaire, leucopénie, thrombocytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hématologiques)

Troubles du système immunitaire

Fréquence inconnue : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles endocriniens

Rares : Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Troubles métaboliques et nutritionnels

Peu fréquents : Goutte

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

Troubles psychiatriques et du système nerveux

Fréquents : Céphalées, étourdissements, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles des oreilles, du nez et de la gorge)

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : Diarrhée, nausées, vomissements

Peu fréquents : Sécheresse de la bouche

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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques).

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés

Fréquents : Éruptions cutanées

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

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

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Fréquents : Impuissance

Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Fréquents : Asthénie, fatigue
Peu fréquents : Gêne thoracique

Résultats des analyses

Fréquents : Baisse du taux d'hémoglobine, hausses du taux d'enzymes hépatiques, hausse de l'urée sanguine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques), hausse du taux sérique de créatinine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux)
Peu fréquents : Baisse de l'hématocrite
Rares : Hausse de la bilirubine sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques)

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'altération 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, de perturbation du sommeil et d'hallucinations. Le bronchospasme, la rhinite, la sinusite, l'alopecie, l'urticaire, la diaphorèse, le prurit, le psoriasis 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), lupus érythémateux disséminé, lupus érythémateux cutané, 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.

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).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre 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. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|----------------|--|--|
| Agents augmentant le taux sérique de potassium | T, C, EC | 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 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. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|------|--|--|
| Agents entraînant la libération de rénine | EC | L'effet antihypertensif de ZESTORETIC est accentué par des antihypertenseurs qui entraînent la libération de rénine (p. ex. diurétiques). | |
| Agents influençant l'activité du système nerveux sympathique | EC | Les bêta-bloquants ajoutent à l'effet antihypertensif du lisinopril. | Les agents qui influencent l'activité du système nerveux sympathique (p. ex. les ganglioplégiques et les adrénolytiques) peuvent être administrés, mais avec prudence. |
| Alcool, barbituriques ou narcotiques | C | Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir. | Éviter l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques, particulièrement à l'instauration du traitement. |
| Amantadine | C | Des symptômes de toxicité liée à l'amantadine (ataxie, myoclonie, confusion) sont survenus chez un patient atteint de parkinsonisme dont l'état avait été stabilisé antérieurement par l'amantadine (300 mg par jour), 7 jours après l'instauration du traitement par le triamtène 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. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|---|-------------|--|--|
| Amines vasopressives (p. ex. norépinéphrine) | EC | Il pourrait y avoir un affaiblissement de la réponse aux amines pressives, quoique insuffisante pour en écarter l'administration. | |
| Amphotéricine B | T | L'amphotéricine B augmente le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques. | Surveiller le taux sérique de potassium. |
| Antiacides | EC | L'administration concomitante avec des antiacides pourrait diminuer la biodisponibilité orale des inhibiteurs de l'ECA en raison du retard de la vidange gastrique et/ou de la hausse du pH gastrique. | La signification de cette interaction sur le plan clinique semble de moindre importance. À titre de précaution, les patients pourraient prendre leurs inhibiteurs de l'ECA 1 à 2 heures avant ou après la prise d'antiacides ou de médicaments par voie orale qui contiennent des antiacides. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre 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 antihypertenseur produit par l'hydrochlorothiazide. Des résultats semblables ont été rapportés dans une autre étude sur le chlorothiazide.</p> <p>Inversement, les agents procinétiques peuvent diminuer la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.</p> <p>Le mécanisme proposé met en cause une prolongation du temps de transit gastro-intestinal attribuable au ralentissement de la motilité intestinale et gastrique causée par les anticholinergiques.</p> | <p>On recommande de surveiller la tension artérielle si l'administration concomitante est envisagée. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose de ZESTORETIC.</p> |
| Antidiabétiques (p. ex. insuline et hypoglycémiant par voie orale) | EC | <p>L'hyperglycémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre l'équilibre glycémique. La déplétion du taux sérique du potassium augmente l'intolérance au glucose.</p> | <p>Surveiller l'équilibre glycémique. Au besoin, administrer un supplément de potassium pour maintenir un taux sérique de potassium adéquat et ajuster la dose des antidiabétiques si nécessaire.</p> |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|----------------------|------|--|--|
| Antiépileptiques : | | | |
| 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 le taux sérique de sodium du patient. |
| Topiramate | EC | Les diurétiques thiazidiques, comme le chlorothiazide, peuvent accentuer l'effet hypokaliémique du topiramate. Les diurétiques thiazidiques peuvent accroître le taux sérique de topiramate. | Lors de l'instauration du traitement par un diurétique thiazidique ou de l'augmentation de la dose, surveiller la hausse du taux sérique 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. |
| Antihypertenseurs | EC | L'administration de lisinopril à des patients qui reçoivent déjà d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle. L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action des autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, métyldopa, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et inhibiteurs directs de la rénine). | Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des autres antihypertenseurs administrés en concomitance. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|---|--|
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) | <p>EC Chez certains patients, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut réduire les effets diurétique, natriurétique et antihypertensif des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</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'indométhacine peut amoindrir l'efficacité antihypertensive de ces médicaments.</p> | <p>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.</p> <p>Si le traitement d'association est nécessaire, surveiller étroitement la fonction rénale, le taux sérique de potassium et la tension artérielle. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose.</p> <p>Les patients atteints d'insuffisance cardiaque pourraient être particulièrement à risque.</p> |

| | | | |
|--|---|--|---|
| Antinéoplasiques, y compris le cyclophosphamide et le méthotrexate | C | <p>L'administration concomitante de diurétiques thiazidiques pourrait diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et accroître leurs effets myélodépressifs.</p> <p>On a signalé une augmentation de la myélodépression lors de l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques et de 5-fluorouracil.</p> <p>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.</p> <p>L'aplasie médullaire provoquée par les agents antinéoplasiques pourrait être prolongée par l'administration concomitante de diurétiques thiazidiques.</p> <p>Les diurétiques thiazidiques ont été associés à des dyscrasies sanguines.</p> <p>L'hydrochlorothiazide a été fréquemment mis en cause</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> |
|--|---|--|---|

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|---|------|---|--|
| | | dans les interactions avec des agents anticancéreux, mais le mécanisme en cause est inconnu. | |
| Capsaïcine | EC | La capsaïcine peut aggraver la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA. | |
| Chélateurs des acides biliaires (p. ex. résines de cholestyramine et de colestipol) | EC | Les chélateurs des acides biliaires se lient à l'hydrochlorothiazide dans l'intestin et en réduisent l'absorption de 43 à 85 % dans le tube digestif. L'administration de l'agent thiazidique 4 heures après celle d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %. | On doit prendre ZESTORETIC au moins 4 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration du chélateur des acides biliaires. Maintenir une séquence d'administration uniforme. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de l'agent thiazidique, au besoin. |
| Corticostéroïdes, hormone adrénocorticotrope (ACTH) | T | Une accentuation de la déplétion électrolytique, particulièrement une hypokaliémie, peut se produire. | Surveiller le taux sérique de potassium et ajuster la dose des médicaments, au besoin. |
| Cyclosporine | T | L'administration concomitante 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 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|---|-------------|---|--|
| Digoxine | EC | Les troubles électrolytiques dus aux agents thiazidiques, p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité à 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 ZESTORETIC 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 ZESTORETIC, au besoin. |
| Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène | EC | L'administration concomitante avec d'autres antihypertenseurs peut entraîner une chute supplémentaire de la tension artérielle. Les données d'essais cliniques ont révélé que le double blocage du SRA par l'emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'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) avec des ARA ou des inhibiteurs de l'ECA et des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète et/ou une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi combiné d'ARA, d'inhibiteurs de l'ECA ou de médicaments contenant de l'aliskirène n'est généralement pas recommandé [voir MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, <u>Double blocage du système rénine-angiotensine (SRA)</u>]. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|--------|--|--|
| 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 ZESTORETIC 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Troubles immunitaires</u> , <u>Œdème de Quincke</u>). |
| 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Troubles immunitaires</u> , <u>Œdème de Quincke</u>). |
| 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 le taux sérique de sodium. Utiliser avec prudence. |
| Lithium | EC | Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque élevé de toxicité par le lithium. | L'administration concomitante de ZESTORETIC et de lithium n'est généralement pas recommandée. Si un tel traitement est jugé nécessaire, la dose du lithium devrait être réduite de 50 % et il faut surveiller étroitement la concentration de lithium. |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|--|---------|---|--|
| Médicaments contre la goutte (allopurinol, uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase) | T, ÉC R | L'hyperuricémie provoquée par les agents thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol. | Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte. |
| Myorelaxants de la classe des curares, p. ex. le tubocurarine | C | Les agents 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 inhibiteur de l'ECA. | |
| 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 |

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Commentaire d'ordre clinique |
|---|---------|--|--|
| Suppléments de calcium et de vitamine D | C | Les agents thiazidiques réduisent l'élimination rénale du calcium et augmentent la libération de calcium des os. L'administration concomitante avec des suppléments de calcium et de vitamine D à fortes doses peut potentialiser la hausse de la calcémie. | Les patients particulièrement susceptibles sont ceux qui présentent une hyperparathyroïdie, qui sont traités pour l'ostéoporose ou qui reçoivent de fortes doses de vitamine D pour l'hypoparathyroïdie. Il faut surveiller la calcémie si des diurétiques thiazidiques sont administrés en concomitance avec de fortes doses de calcium et/ou de vitamine D. 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 = étude de cas; EC = essai clinique; ÉCR = Étude de cohorte rétrospective; T = données théoriques

Interactions médicament-aliment

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être individualisée. Les associations fixes ne conviennent pas au traitement initial. La dose de 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 à 10/12,5 mg, ou un ou deux comprimés à 20/12,5 mg ou à 20/25 mg une fois par jour si les doses établies correspondent aux associations fixes (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Les comprimés ne doivent être ni broyés, ni fractionnés, ni mâchés.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension essentielle

Pour une monothérapie au lisinopril, la dose initiale recommandée chez les patients qui ne prennent pas de diurétique est de 10 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse de la tension artérielle. L'éventail posologique habituel est de 10 à 40 mg par jour en une dose quotidienne unique. L'effet antihypertensif peut s'estomper vers la fin de l'intervalle posologique peu importe la dose administrée, mais le plus souvent avec une dose de 10 mg par jour. On peut évaluer cet effet en mesurant la tension artérielle juste avant la dose pour déterminer si la tension est maîtrisée 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 par un diurétique

Une hypotension symptomatique peut parfois se manifester à la suite de l'administration initiale de lisinopril chez les patients déjà traités par un diurétique. On doit interrompre le diurétique, si possible, 2 à 3 jours avant d'amorcer le traitement avec le lisinopril pour diminuer le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires). On doit ajuster la posologie du lisinopril en fonction de la réponse de la tension artérielle.

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

Si on ne peut arrêter le diurétique, il faut administrer une dose initiale de 5 mg de lisinopril seul sous surveillance médicale pendant ≥ 2 heures et jusqu'à ce que la tension artérielle se stabilise pendant ≥ 1 heure additionnelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En règle générale, le traitement concomitant par un diurétique n'est pas nécessaire lorsque ZESTORETIC est utilisé.

Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale

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

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

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

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

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, 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 de solution salée. On doit envisager l'administration de vasopresseurs, notamment des agents d'angiotensine II, si le remplacement liquidien est insuffisant ou contre-indiqué. Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse. On doit éviter l'utilisation de membranes de dialyse à perméabilité élevée, comme le polyacrylonitrile (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles immunitaires). On doit enfin mesurer fréquemment le taux sérique d'électrolytes et de créatinine.

Hydrochlorothiazide

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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.

Mode d'action

Lisinopril

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une peptidyl-dipeptidase qui catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, une substance vasoconstrictrice. L'inhibition de l'ECA entraîne une réduction de la concentration plasmatique de l'angiotensine II, 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 taux sérique de potassium. Chez les patients traités par le lisinopril et un diurétique thiazidique, on n'a observé aucune modification du taux de potassium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). L'ECA est identique à la kininase II. Par conséquent, le lisinopril peut également bloquer la dégradation de la bradykinine, un 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 faible taux de rénine), la réponse moyenne au traitement par le lisinopril seul est moins favorable que chez les patients des autres races.

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

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur qui agit sur le mécanisme tubulaire rénal de réabsorption des électrolytes. Il active l'excrétion du sodium et du chlorure dans une proportion à peu près équivalente. La natriurèse 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 artérioles et qu'il atténuait la réponse à la norépinéphrine.

Pharmacodynamie

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 par le lisinopril. Chez la plupart des patients à l'étude, après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, l'effet antihypertensif se fait sentir en 1 heure et la réduction maximale de la tension artérielle se manifeste en 6 heures. Bien qu'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 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 9 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 modifications, s'il y en a, sont de peu d'importance.

Pharmacocinétique

Lisinopril

Absorption : Les taux sériques maximums de lisinopril sont atteints environ 7 heures après l'administration orale du médicament. Les taux sériques décroissants présentent une phase finale prolongée qui ne contribue pas à l'accumulation du médicament. Cette phase finale représente probablement la liaison saturable du lisinopril à l'ECA, et n'est pas proportionnelle à la dose.

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

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

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

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

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

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

Le lisinopril peut être éliminé par dialyse.

Hydrochlorothiazide

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

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

Élimination : La demi-vie plasmatique de l'hydrochlorothiazide se situe entre 5,6 et 14,8 heures lorsque le taux plasmatique peut être surveillé pendant au moins 24 heures. Au moins 61 % de la dose orale est éliminée inchangée en 24 heures. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire, mais non la barrière hémato-encéphalique. Il est excrété dans le lait maternel.

Lisinopril – Hydrochlorothiazide

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

Cas particuliers

Personnes âgées : Lors d'une étude effectuée auprès de sujets sains âgés (65 ans et plus), une dose unique de 20 mg de lisinopril a entraîné des taux sériques ainsi que des valeurs de l'aire sous la courbe plasmatique plus élevés que ceux observés chez les adultes sains plus jeunes ayant pris une dose identique. Dans une autre étude, 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 taux sériques maximums de lisinopril étaient plus élevés chez les sujets âgés que chez les jeunes.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques

ZESTORETIC (lisinopril et hydrochlorothiazide) est offert sous forme de comprimés à 10 mg/12,5 mg, à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg.

Composition

En plus des ingrédients actifs, le lisinopril et l'hydrochlorothiazide, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, mannitol, phosphate acide de calcium dihydraté et stéarate de magnésium. 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.

Conditionnement

Les comprimés ZESTORETIC à 10/12,5 mg sont ronds, biconvexes, de couleur pêche et portent l'inscription «10 12.5» gravée sur un côté, avec rainure sécable sur l'autre. Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés ZESTORETIC à 20/12,5 mg sont blancs, ronds, biconvexes et portent l'inscription «20 12.5» gravée sur un côté, avec rainure sécable sur l'autre. Chaque comprimé

contient 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Ils sont offerts en flacons de 100 comprimés.

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

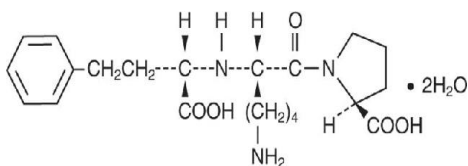
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lisinopril

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₃₁N₃O₅·2H₂O (441,53)

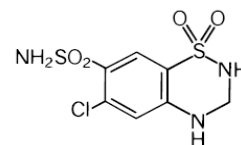
Formule développée :



hydrochlorothiazide

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

C₇H₈ClN₃O₄S₂ (297,72)



Propriétés physicochimiques :

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 du lisinopril sur l'ECA chez le rat** | 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

| | Espèce/souche | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose | Résultats |
|---|------------------------|-----------------------------|--------------------|---|--|
| Activité antihypertensive sur l'hypertension rénale des chiens (doses uniques) | Chien bâtard | 3 | p.o. | 0,3 mg/kg avec et sans hydrochlorothiazide | 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 Grollman à 2 reins 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. Deux 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 | 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 n'est survenu chez les mâles.

Toxicologie subaiguë ou chronique (lisinopril)

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Résultats |
|--------|--|-----------------------------|-------|---|---|
| Rat | 2 semaines | 10 F + 10 M | Orale | 3, 10 et 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 et 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 et 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 et 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 et 60 30 et 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 un 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. |

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Résultats |
|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------------|--|
| Rat | 5 jours 6 jours de rétablissement | 8 M | Orale | 5 et 300 | Hausse de consommation de solution salée à 2 %, à 5 mg durant le traitement et à 300 mg aux jours 2 à 4 après le traitement. |
| Chien | 2 semaines | 3 F + 3 M | Orale | 3, 10 et 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 et 30 | À 10 mg, baisse du taux d'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 du 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 et 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 et 90, avec ou 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 la 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. |

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Résultats |
|--------|--|---|-------|---|---|
| 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 graisseuse de l'épithélium tubulaire rénal. Aucun effet relié au médicament à 3 mg. |
| Chien | 3 mois avec 1 mois de rétablissement (dose élevée) | Témoin 5 F + 5 M 3, 10 et 30 mg/kg/jour 3 F + 3 M 100 mg/kg/jour 8 F + 8 M Rétablissement Témoin 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. |

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

Études tératologiques (lisinopril)

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Résultats |
|--------------------------|-------|---|-------|-----------------------------------|--|
| Souris | 25 | 100, 300, 1000 et 1000 avec solution salée | Orale | Du 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 et 300 avec solution salée | Orale | Du 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 postpartum 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 et 1,0, tous les groupes avec solution salée | Orale | Du 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 et 0,5 | Orale | Du 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 postnatale (lisinopril)

| Espèce | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Durée du traitement | Résultats |
|--------|-----------------------------|-------|---|--|---|
| Rat | 24 F et 24 M | Orale | 30, 100, 300 et 300 avec solution salée | Mâles, 78 jours avant l'accouplement et femelles, de 15 jours avant l'accouplement jusqu'au sacrifice au jour 20 de la gestation | 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 postpartum 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 postpartum chez tous les groupes sans apport de sel. |
| Rat | 20 F | Orale | 30, 100, 300 et 300 avec solution salée | Du jour 15 de gestation au jour 21 postpartum | Hausse du taux de mortalité des ratons (8 à 10 % vs témoins 0 %) aux jours 2 à 7 postpartum. Baisse de la masse corporelle des ratons (8 % de moins que témoins) au jour 21 postpartum 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 | ≤ 2000 µg/plaque | Pouvoir mutagène : négatif |
| | <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 uvrA | ≤ 10 mg/plaque | |
| Mutagenèse cellulaire V-79 de mammifère <i>in vitro</i> avec et sans activation métabolique | Cellules pulmonaires de hamster chinois | ≤ 10 mM (4,42 mg/mL) | Pouvoir mutagène : négatif |
| <u>Altération de l'ADN</u> | | | |
| Étude alcaline <i>in vitro</i> | Hépatocyte de rat | ≤ 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 de hamster chinois | ≤ 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 | ≤ 5000 mg/kg | Augmentation des aberrations chromosomiques : négatif |

Études sur le pouvoir carcinogène (lisinopril)

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose (mg/kg/jour) | Résultats |
|---------------------------|--------------|-----------------------------|-------|--------------------------|---|
| Souris Cri:CD-1(ICR)BR | 92 semaines | 50 F et 50 M | Orale | 15, 45 et 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 recevant 45 et 135 mg. |
| Rats Cri:CD(SD)BR | 105 semaines | 50 F et 50 M | Orale | 10, 30 et 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 rétinien plus fréquentes chez les rats recevant 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 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 les rats, 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 ≥ 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 5 jours/semaine pendant 3 semaines n'ont démontré aucun effet toxicologique. Trois des rats qui ont reçu 2000 mg/kg/jour du sel sodique de l'hydrochlorothiazide sont morts après le 5^e jour. La mort de ces rats a été attribuée à une pneumonie. Aucun effet toxicologique n'a été observé chez les autres animaux. Des chiens qui ont reçu des doses de 250, 500 et 1000 mg/kg, 7 jours/semaine pendant 8 semaines, n'ont présenté aucun effet toxicologique marqué, mis à part un déséquilibre électrolytique.

Des études de toxicité orale chronique effectuées chez des rats à des doses de ≤ 2000 mg/kg, 5 jours/semaine pendant 26 semaines, n'ont montré aucun effet toxicologique ni aucun changement dû à l'action du médicament à la nécropsie. Des chiens ont reçu des doses orales de 0, 125 et 250 mg/kg/jour, 5 jours/semaine pendant 26 semaines; puis 500 mg/kg/jour pendant 7 semaines, suivies d'une période de 11 semaines sans médicament et d'une autre période de traitement de 500 mg/kg/jour, 7 jours/semaine pendant 8 semaines. 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 relié à la prise du médicament.

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 relié au traitement.

Pouvoir carcinogène

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.

Toxicologie (lisinopril et hydrochlorothiazide)

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose | Effets |
|--------|-------------|-----------------------------|-------|---|--|
| Rat | 2 semaines | 10 M + 10 F | Orale | Lisinopril, 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour; lisinopril/HCTZ* 3/10, 10/10 et 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 doses les plus fortes 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 M + 25 F | Orale | Étude de toxicité suivie d'un intervalle de 1 mois avant la nécropsie – Lisinopril/HCTZ 0/0, 3/10, 10/10 et 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 et 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 dose la plus forte. Néphrite chronique et début de basophilie tubulaire rénale chez les rats traités et les témoins, mais à plus forte incidence chez les rats traités. |

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose | Effets |
|--------|-------------|-----------------------------|-------|--|---|
| Chien | 2 semaines | 3 M + 3 F | Orale | Lisinopril, 0, 3, 10 et 30 mg/kg/jour; lisinopril/HCTZ 3/10, 10/10 et 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 doses les plus fortes 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 dose la plus forte, 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 et 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. |

| Espèce | Durée | Nombre d'animaux par groupe | Voie | Dose | Effets |
|---------------|--------------|------------------------------------|-------------|--|--|
| Chien | 27 semaines | 3 M + 3 F | Orale | Lisinopril/HCTZ 0/0, 0,3/1, 1/3 et 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 dose la plus forte, 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 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 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 0/3, 10/10, 30/10 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 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 et 90/10 mg/kg avec solution salée (0,9 %) – Jours 6 à 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. |

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 de hamster chinois et épreuve d'aberration chromosomique *in vivo* dans des cellules de moelle osseuse de souris) n'ont révélé aucun potentiel génotoxique pour l'association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ajayi AA, Campbell BC, Howie CA, Reid JL.
Acute and chronic effects of the converting enzyme inhibitors enalapril and lisinopril on reflex control of heart rate in normotensive man. *J Hypertension* 1985; 3:47-53.
2. Beermann B, Groschinsky-Grind M.
Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12:297-303.
3. Biollaz J, Schelling JL, Jacot des Combes B, Brunner DB, Desponds G, Brunner HR, Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ.
Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521) in normal volunteers: Relationship between plasma drug levels and the renin angiotensin system. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:363-368.
4. Bussien JP, Waeber B, Nussberger J, Gomez HJ, Brunner HR.
Once-daily lisinopril in hypertensive patients: Effect on blood pressure and the renin-angiotensin system. *Current Therapeutic Research* 1985; 37:342-351.
5. Cirillo VJ, Gomez HJ, Salonen J, Salonen R, Rissanen V, Bolognese JA, Nyberg R, Kristianson K.
Lisinopril: Dose- peak effect relationship in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:533-538.
6. Donohoe JF, Kelly J, Laher MS, Doyle GD.
Lisinopril in the treatment of hypertensive patients with renal impairment. *Am J Med* 1988;85(Suppl 3B):31-34.
7. Laher MS, Natin D, Rao SK, Jones RW, Carr P.
Lisinopril in elderly patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(Suppl3):S69-S71.
8. Lancaster SG, Todd PA.
Lisinopril: A preliminary review of its pharmacokinetics properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs* 1988; 35:646-669.
9. Millar JA, Derkx FHM, McLean K, Reid JL.
Pharmacodynamics of converting enzyme inhibition: The cardiovascular endocrine and autonomic effects of MK-421 (enalapril) and MK-521. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:347-355.
10. Rotmensch HH, Vlasses PH, Swanson BN, Irvin JD, Harris KE, Merrill DD, Ferguson RD.
Antihypertensive efficacy of once daily MK-521, a new nonsulphydryl angiotensin-

converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1984(Jan 1); 53(1):116-119.

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMATEURS

Pr ZESTORETIC[®]

comprimés de lisinopril et d'hydrochlorothiazide

Avant de commencer à prendre ZESTORETIC et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, lisez cette notice attentivement. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZESTORETIC. Consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour leur demander s'il existe de nouveaux renseignements sur ZESTORETIC.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament

ZESTORETIC abaisse la tension artérielle élevée (hypertension).

Effets de ce médicament

ZESTORETIC est une association de deux médicaments, le lisinopril et l'hydrochlorothiazide :

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

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas ZESTORETIC si vous :

- êtes allergique au lisinopril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre ingrédient non médicinal de la préparation;
- êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfamides (sulfas); pour la plupart d'entre eux, le nom de leur ingrédient médicinal finit par «-MIDE»;
- avez eu une réaction allergique (œdème de Quincke) à tout inhibiteur de l'ECA ou de cause inconnue.

Cette réaction se manifeste par des démangeaisons, de l'urticaire, des étourdissements, l'enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou par une difficulté soudaine à respirer ou à avaler. Mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien que cela vous est arrivé;

- prenez déjà un médicament abaissant la tension artérielle qui contient de l'aliskirène (tel que Rasilez) et 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
- 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».

- avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique transmis par les liens familiaux. Cette maladie peut être déclenchée par différents facteurs, notamment une intervention chirurgicale, la grippe ou une chirurgie dentaire;
- prenez Entresto (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 ZESTORETIC;
- êtes atteint de certaines maladies rénales, avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Prendre ZESTORETIC pendant la grossesse peut nuire à votre fœtus, et même causer sa mort;
- allaitez. ZESTORETIC passe dans le lait maternel.

Ingrédients médicinaux

Lisinopril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux

Amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, mannitol, phosphate acide de calcium dihydraté, stéarate de magnésium. 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.

Formes pharmaceutiques

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

ZESTORETIC ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ZESTORETIC, cessez de prendre le médicament et communiquez dès que possible avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

AVANT de commencer à prendre ZESTORETIC, mentionnez à votre médecin, infirmière ou pharmacien si vous :

- avez eu une réaction allergique à tout médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline;
- avez récemment reçu ou prévoyez recevoir une immunothérapie spécifique contre les piqûres d'abeille ou de guêpe ou encore, avez des allergies;
- présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- avez subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- êtes atteint de diabète, ou d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes atteint de lupus, de goutte ou d'asthme;
- êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
- prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type spécifique de «pilule qui élimine l'eau»);
- prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, tel que Rasilez, pour abaisser la tension artérielle. L'association avec ZESTORETIC n'est pas recommandée;
- prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). On reconnaît les ARA au nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par «-SARTAN»;
- suivez un régime hyposodé;
- êtes sous dialyse;
- recevez des préparations injectables contenant de l'or (aurothiomalate sodique);
- avez moins de 18 ans;
- subissez une aphérèse des LDL (un traitement visant à abaisser le taux de cholestérol LDL dans le sang);
- avez eu un cancer de la peau ou si un membre de votre famille a eu un cancer de la peau.
- 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. prenez des médicaments tels que :

- le temsirolimus et l'évérolimus (utilisés pour traiter le cancer);
- le sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe);
- un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.

La prise d'inhibiteurs de l'ECA, tels que ZESTORETIC, avec ces types de médicaments pourrait accroître vos risques de présenter une réaction allergique (œdème de Quincke).

Risque de cancer de la peau :

ZESTORETIC 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 ZESTORETIC depuis plusieurs années (plus de 3 ans) ou à une dose élevée.

Pendant votre traitement par ZESTORETIC :

- 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.

L'hydrochlorothiazide que contient ZESTORETIC peut causer des troubles oculaires d'apparition soudaine :

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

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

Votre médecin pourrait vérifier votre fonction rénale, votre tension artérielle et la quantité d'électrolytes (p. ex. potassium) dans votre sang à intervalles réguliers.

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

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous réagissez à ZESTORETIC. Des

étourdissements, une sensation de tête légère ou des évanouissements peuvent se produire, particulièrement après la première dose ou après l'augmentation de la dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ZESTORETIC :

- Hormone adrénocorticotrope (ACTH) : peut être utilisée pour traiter un syndrome néphrotique et dans des tests diagnostiques.
- Alcool, barbituriques (pilules pour dormir) ou narcotiques (puissants médicaments antidouleur) : peuvent entraîner une tension artérielle basse (hypotension) et des étourdissements quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout.
- Amantadine : utilisée pour traiter la grippe et atténuer les symptômes de la maladie de Parkinson.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Antiacides.
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer (notamment le cyclophosphamide, le méthotrexate, le temsirolimus et l'évérolimus).
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), dont le citalopram, l'escitalopram et la sertraline.
- Médicaments pour traiter le diabète tels que :
 - l'insuline;
 - les médicaments par voie orale (comme les sulfonylurées).Votre dose de ces types de médicaments pourrait devoir être modifiée si vous les prenez en même temps que ZESTORETIC.
- Résines chélatrices des acides biliaires : utilisées pour abaisser le taux de cholestérol.
- Médicaments utilisés pour réduire la tension artérielle, notamment les diurétiques («pilules qui éliminent l'eau»), les produits contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), le diazoxide, la méthildopa et les bêta-bloquants comme l'aténolol, le métoprolol et le propranolol, les bloqueurs des canaux calciques tels que la fêlodipine, l'amlodipine et la nifédipine, et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II tels que le candésartan, le valsartan et le losartan. Lorsqu'ils sont pris en association avec ZESTORETIC, ils peuvent provoquer une baisse excessive de la tension artérielle.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.

- Capsaïcine : ingrédient de certaines crèmes utilisées pour soulager les douleurs arthritiques.
- Corticostéroïdes : utilisés pour traiter la douleur et l'enflure aux articulations.
- Cyclosporine : utilisée pour traiter les maladies auto-immunes.
- Digoxine : médicament utilisé pour traiter des maladies cardiaques ou autres médicaments pour maîtriser le rythme du cœur.
- Médicaments qui ralentissent ou stimulent le passage des selles, y compris l'atropine, le bipéridène, la dompéridone et le métoclopramide.
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Or (aurothiomalate sodique) : utilisé pour traiter les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique.
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte, notamment l'allopurinol et le probénécide.
- Lithium : utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Médicaments pouvant entraîner un faible taux de potassium dans le sang (hypokaliémie) tels que :
 - les laxatifs;
 - les corticostéroïdes (comme la prednisone);
 - les dérivés de l'acide salicylique.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure, p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib.
- Médicaments pouvant augmenter le taux de potassium dans le sang (hyperkaliémie) tels que :
 - les suppléments de potassium;
 - les substituts de sel.
- Rituximab : utilisé pour traiter le cancer, le rejet de greffes et certaines maladies auto-immunes.
- Sirolimus : médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe.
- Myorelaxants : utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.
- Tétracyclines : antibiotiques.
- Activateur tissulaire du plasminogène : utilisé pour dissoudre les caillots de sang qui se sont formés dans les vaisseaux sanguins.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez ZESTORETIC exactement comme votre médecin l'a prescrit.

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

ZESTORETIC doit être avalé entier avec de l'eau. Il ne faut pas broyer, fractionner ou mâcher le comprimé.

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

Dose habituelle pour adultes

La posologie de ZESTORETIC doit être personnalisée et le médicament est pris une fois par jour.

Il peut être prescrit comme suit :

Un comprimé de 10/12,5 mg

Ou,

Un ou deux comprimés de 20/12,5 mg,

Un ou deux comprimés de 20/25 mg.

Surdose

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

Dose oubliée

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- étourdissements
- maux de tête
- toux
- somnolence, fatigue, faiblesse
- éruptions cutanées
- douleur abdominale, maux d'estomac, baisse de l'appétit, constipation
- douleurs ou crampes musculaires

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

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

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|---|---|---|---------------------|--|
| Symptôme/effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Fréquent | Tension artérielle basse (hypotension) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère Peut survenir quand une personne passe d'une position assise ou couchée à une position debout | √ | | |
| | Hausse ou baisse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général | | √ | |
| | Cancer de la peau autre que le mélanome : 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) | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|--|--------------|---|
| Symptôme/effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Peu fréquent | Réaction allergique : éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | √ |
| | Troubles des reins : diminution de la fréquence d'uriner, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue | | √ | |
| | Troubles du foie : jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit | | √ | |
| | Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif et faim | √ | | |
| Rare | Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers | | √ | |
| | Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses («bleus»), saignements, fatigue et faiblesse | | √ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | | |
|--|--|--|--------------|---|
| Symptôme/effet | | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Très rare | Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes ressemblant à ceux de la grippe | | √ | |
| | Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique) : toute combinaison de démangeaisons, d'éruptions cutanées, de rougeur, de vésication (apparition d'ampoules) et de desquamation de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs aux articulations | | | √ |
| Inconnu | Troubles oculaires : - Myopie : myopie ou vision trouble d'apparition soudaine - Glaucome : pression accrue dans l'œil, douleur oculaire | | | √ |
| | Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement | | √ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

| Symptôme/effet | Communiquez avec votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
|--|--|--------------|---|
| | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui dure ou s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements | | √ | |
| Hallucinations : le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas là | | √ | |
| Réactions ressemblant à celles du lupus : associées à de la fièvre, à un malaise, à des douleurs articulaires, à de la myalgie, à de la fatigue, etc. Il peut y avoir activation de ces réactions, ou aggravation de l'état du lupus. | | √ | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ZESTORETIC, veuillez communiquer avec votre médecin, infirmière ou pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez dans l'emballage d'origine à température ambiante (15 à 30 °C), hermétiquement fermé et à l'abri de la lumière.
- Si, en ouvrant l'emballage, vous remarquez que la pellicule de plastique ou la feuille d'aluminium est endommagée au point d'exposer un comprimé, demandez au pharmacien d'inspecter l'emballage.
- Ne transférez pas les comprimés ZESTORETIC dans un autre contenant.
- **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.** Ne prenez jamais de médicaments en présence de jeunes enfants, car ils voudront vous imiter.
- Ne conservez pas et n'utilisez pas ZESTORETIC 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.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courriel ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : www.astrazeneca.ca

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements – 1-800-461-3787
Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :

AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

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

©AstraZeneca 1992 – 2019

Dernière révision : 26 juin 2019