

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Lisinopril Teva 20/12,5 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du dihydrate de lisinopril correspondant à 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés blancs, ovales, légèrement arquées, portant l'inscription "LZ20" sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Co-Lisinopril Teva, qui contient une combinaison de doses fixes (20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide), est indiqué chez les patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate avec le lisinopril seul (ou l'hydrochlorothiazide seul).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La sélection d'une dose antihypertensive appropriée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide dépend de l'évaluation clinique du patient.

L'administration de la combinaison fixe de lisinopril et d'hydrochlorothiazide est habituellement recommandée après titration de la dose des composants individuels.

Si cela convient d'un point de vue clinique, on peut envisager de passer directement d'une monothérapie à une combinaison fixe.

Co-Lisinopril Teva 20/12,5 mg comprimés peut être administré à des patients dont la pression artérielle n'est pas contrôlée de manière adéquate avec 20 mg de lisinopril seul.

On ne peut dépasser une dose journalière maximale de 40 mg de lisinopril/25 mg d'hydrochlorothiazide.

#### *Traitement préalable par diurétiques*

Le traitement par diurétiques doit être arrêté deux à trois jours avant le début du traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être débuté avec le lisinopril seul, à la dose de 2,5 mg.

#### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

La combinaison de lisinopril/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 80 ml/min, on peut utiliser la combinaison après titration des composants individuels.

Pour ces patients, la dose initiale recommandée de lisinopril en monothérapie est de 5 à 10 mg (voir rubrique 4.4).

##### *Sujets âgés*

Les études cliniques consacrées à la combinaison de lisinopril et d'hydrochlorothiazide n'ont pas démontré que les modifications de l'efficacité ou de la tolérance dépendent de l'âge. Voir rubrique ci-dessus "Insuffisance rénale".

##### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide n'ont pas été établies chez l'enfant.

##### Mode d'administration

Co-Lisinopril Teva doit être pris une seule fois par jour.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité au lisinopril, ou à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à d'autres médicaments sulfamidés.
- Antécédents d'angio-œdème lors d'administration d'un IECA dans le passé.
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min.).
- Anurie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de Co-lisinopril Teva à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Lisinopril

#### *Hypotension symptomatique*

Une hypotension symptomatique a été rarement observée chez des patients atteints d'hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus qui reçoivent du lisinopril, il se produira plus souvent une hypotension si le patient présente une déplétion volumique, par exemple à la suite d'un traitement par diurétiques, d'un régime désodé, d'une dialyse, d'une diarrhée ou de vomissements, ou si le patient a une hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8). On a observé une hypotension symptomatique chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale. Les patients présentant des formes plus sévères d'insuffisance cardiaque, reflétées par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, par une hyponatrémie ou une insuffisance rénale fonctionnelle, courent plus de risque de présenter ce type d'hypotension. Chez ces patients, on procédera à intervalles réguliers à la détermination des électrolytes sériques. Les patients à haut risque d'hypotension symptomatique doivent être placés sous surveillance médicale attentive lors du début du traitement et de l'adaptation de la dose. Des précautions particulières s'appliquent aux patients atteints d'une maladie cardiaque ou cérébrovasculaire ischémique étant donné qu'une baisse tensionnelle importante pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient doit être placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, il doit recevoir une perfusion intraveineuse d'une solution saline normale. Une réponse hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration de doses ultérieures. Après la restauration d'un volume sanguin efficace et de la pression artérielle, il est possible de reprendre le traitement à une posologie moins élevée ou d'administrer une seule des deux substances.

Chez certains patients atteints d'insuffisance cardiaque qui présentent une pression artérielle normale ou basse, il peut se produire une réduction supplémentaire de la pression artérielle systémique avec le lisinopril. Cet effet est prévisible et ne constitue habituellement pas une raison d'arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par lisinopril.

#### *Sténose aortique et mitrale / Cardiomyopathie hypertrophique*

Comme c'est le cas pour les autres IECA, le lisinopril doit être administré avec prudence aux patients présentant une sténose mitrale et une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche telle qu'une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

#### *Insuffisance rénale*

Voir rubrique 4.2.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'hypotension qui se produit après le début du traitement par IECA peut entraîner une réduction supplémentaire de la fonction rénale. Dans ce cas, on a signalé une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère irriguant un rein solitaire traités par inhibiteurs de l'ECA, on a observé des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement réversibles après l'interruption du traitement. Cela peut surtout se produire chez des patients atteints d'insuffisance rénale. S'il y a également une hypertension rénovasculaire, il y a un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être instauré sous contrôle médical strict, en commençant par de faibles doses et en réalisant une titration prudente de la dose. Comme un traitement par diurétiques peut y contribuer, ce traitement doit être arrêté et la fonction rénale doit être monitorée pendant les premières semaines de traitement par lisinopril.

Certains patients hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante manifeste ont présenté des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, habituellement minimales et transitoires, surtout lorsque le lisinopril était administré en même temps qu'un diurétique. Il y a plus de risque que

cela se produise chez les patients dont la fonction rénale est réduite au préalable. Une réduction de la dose et/ou un arrêt du diurétique et/ou du lisinopril peuvent s'avérer nécessaires.

#### *Patients avec transplantation rénale*

Ne doit pas être utilisé étant donnée qu'on n'a aucune expérience de l'utilisation du lisinopril chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

#### *Hypersensibilité / Angio-œdème*

Un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté dans de rares cas chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, notamment avec le lisinopril. Cet œdème peut se produire à n'importe quel moment du traitement. Dans ces cas, le lisinopril doit être arrêté immédiatement et il faut instaurer un traitement et une surveillance adéquats afin de s'assurer que les symptômes ont totalement disparu avant de laisser partir le patient. Même lorsqu'il se produit uniquement un gonflement de la langue, sans problèmes respiratoires, il se peut que ces patients doivent être surveillés pendant une période plus longue parce que le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes n'est pas toujours suffisant.

On a rapporté de très rares cas fatals à la suite d'un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez lesquels la langue, la glotte ou le larynx sont affectés, risquent de présenter une obstruction des voies respiratoires, surtout les patients qui ont déjà été opérés à ce niveau. Dans ces cas, il faut administrer immédiatement un traitement d'urgence. Ce traitement peut consister en l'administration d'adrénaline et/ou en un maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Le patient doit être placé sous surveillance médicale étroite jusqu'à ce que les symptômes aient totalement disparu et le restent.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent davantage de cas d'angio-œdème chez les patients noirs que chez les patients non-noirs.

Les patients avec antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent davantage risquer de développer un angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un IECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-œdème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de lisinopril. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (p. ex. gonflement des voies aériennes ou de la langue, avec ou sans atteinte respiratoire) (voir rubrique 4.5). Il convient de faire preuve de prudence lors de la mise en route d'un traitement par racécadotril, inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et vildagliptine chez un patient prenant déjà un IEC.

Le risque d'angio-œdème peut également être plus élevé chez les patients traités simultanément par un IEC et un activateur du plasminogène tissulaire (voir rubrique 4.5).

#### *Réactions anaphylactoïdes chez des patients hémodialysés*

L'association lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients sous dialyse suite à une insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés à l'aide de certaines procédures (par exemple à l'aide de membranes 'highflux' AN 69 et au cours de

l'aphérèse des « low-density-lipoproteins » (LDL) avec utilisation de sulfate de dextrane) et traités simultanément par un IECA. Chez ces patients, il faut envisager d'utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur.

#### *Réactions anaphylactiques pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL)*

Dans de rares cas, des patients recevant des IECA pendant une aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextrane ont présenté des réactions anaphylactoïdes potentiellement létales. Ces symptômes pourraient être évités en interrompant temporairement le traitement par IECA avant chaque aphérèse.

#### *Désensibilisation*

Des patients traités par IECA pendant une désensibilisation (par exemple, venin d'hyménoptères) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Chez ces patients, ces réactions ont été évitées lorsqu'on a interrompu temporairement les IECA, mais elles sont réapparues après la réadministration involontaire de ce médicament.

#### *Affections hépatiques*

Dans de rares cas, les IECA ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique ou par une hépatite et qui évolue vers une nécrose subite et, parfois, le décès du patient. On ne connaît pas le mécanisme de ce syndrome. Les patients qui prennent du lisinopril/hydrochlorothiazide et qui présentent un ictère ou des augmentations importantes des enzymes hépatiques doivent arrêter de prendre le lisinopril/hydrochlorothiazide et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

#### *Neutropénie/agranulocytose*

On a rapporté une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie chez des patients qui recevaient des IECA. Chez les patients à fonction rénale normale et sans autres facteurs de complications, la neutropénie est rare. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt de l'IECA. Le lisinopril doit être utilisé avec la plus extrême prudence chez les patients qui présentent une collagénose vasculaire ou qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, un traitement par allopurinol ou par procainamide, ou une combinaison de ces facteurs de complications, en particulier en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces patients ont développé des infections sévères qui, dans certains cas, n'ont pas répondu à un traitement antibiotique intensif. Si on utilise du lisinopril chez ces patients, il est indiqué de contrôler régulièrement le nombre de globules blancs et les patients doivent savoir qu'ils doivent signaler tout signe d'infection.

#### *Race*

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent plus souvent un angio-œdème chez les patients de race noire que chez ceux d'autres races. Comme les autres IECA, le lisinopril peut être moins efficace pour réduire la pression artérielle chez des patients de race noire que chez des patients d'autres races, probablement en raison d'une prévalence plus élevée de faibles taux de rénine dans la population hypertendue de race noire.

#### *Toux*

De la toux a été rapportée lors de l'utilisation d'IECA. Il s'agit typiquement d'une toux non productive et persistante, qui disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par un IECA doit être considérée comme un élément dans le diagnostic différentiel de la toux.

#### *Intervention chirurgicale / Anesthésie*

Chez les patients qui subissent une intervention importante ou pendant une anesthésie réalisée à l'aide de substances provoquant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II

secondaire à la libération compensatoire de rénine. S'il se produit une hypotension et que cette dernière est considérée comme résultant de ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion volumique.

#### *Kaliémie*

On a observé des augmentations du taux sérique de potassium chez certains patients traités par IECA, notamment par lisinopril. Les patients qui risquent de développer une hyperkaliémie sont ceux atteints d'insuffisance rénale, de diabète, d'hypoaldostéronisme.

Les IEC peuvent provoquer une hyperkaliémie car ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet n'est généralement pas significatif chez les patients dont la fonction rénale est normale. Cependant, chez les patients ayant une fonction rénale altérée et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (par exemple : la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), du triméthoprimé ou du cotrimoxazole (association triméthoprimé/sulfaméthoxazole) et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques épargneurs de potassium et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être surveillées (voir rubrique 4.5).

Si l'utilisation simultanée des produits mentionnés ci-dessus est considérée comme nécessaire, un contrôle régulier des taux sériques de potassium est recommandé (voir rubrique 4.5).

#### *Patients diabétiques*

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, le contrôle glycémique doit être suivi de près pendant le premier mois de traitement par IECA (voir rubrique 4.5).

#### *Lithium*

D'une manière générale, il n'est pas conseillé de combiner le lithium et le lisinopril (voir rubrique 4.5).

#### *Grossesse*

On ne peut pas instaurer un traitement par IECA pendant la grossesse. Sauf si l'on estime que la poursuite du traitement par IECA s'avère nécessaire, les patientes souhaitant une grossesse doivent passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi en cas d'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et il faut éventuellement débiter une thérapie alternative (voir rubriques 4.3 et 4.6).

#### *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)*

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

### Hydrochlorothiazide

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'affections rénales, les thiazides peuvent accélérer une azotémie. Chez les patients insuffisants rénaux, des effets cumulatifs des médicaments peuvent se produire. S'il apparaît une insuffisance rénale progressive, caractérisée par une augmentation de l'azote non protéique, il est nécessaire d'évaluer soigneusement le traitement et il faut envisager d'arrêter la thérapie par diurétiques (voir rubrique 4.3)

#### *Insuffisance hépatique*

Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est perturbée ou qui présentent une maladie hépatique évolutive, parce que des altérations mineures des fluides et du bilan hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique (voir rubrique 4.3).

#### *Effets métaboliques et endocriniens*

Un traitement par thiazides peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la dose des médicaments antidiabétiques ou d'insuline peuvent s'avérer nécessaire. Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA. Un diabète latent peut devenir manifeste pendant un traitement par thiazides.

Un traitement par diurétiques thiazidiques a été associé à une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides. Chez certains patients ce traitement peut précipiter une hyperuricémie et/ou une goutte. Néanmoins le lisinopril peut augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique et donc atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.

#### *Troubles du bilan électrolytique*

Comme c'est le cas pour tout patient traité par diurétiques, il convient de réaliser une détermination périodique des électrolytes sériques à intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent perturber le bilan hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signaux d'alarme d'une perturbation du bilan hydro-électrolytique sont les suivants: sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleur ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements. Une hyponatrémie de dilution peut se produire chez les patients œdémateux par temps chaud. Le déficit en chlorure est généralement faible et ne nécessite pas de traitement. Il a été montré que les thiazides augmentent les excrétions urinaires de magnésium, ce qui peut provoquer une hypomagnésémie.

Bien qu'une hypokaliémie puisse se développer du fait de l'utilisation de diurétiques thiazidiques, l'utilisation simultanée de lisinopril peut réduire l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est particulièrement important chez les patients atteints de cirrhose hépatique, chez ceux qui présentent une diurèse rapide, chez les patients dont la prise orale d'électrolytes est inadéquate et chez les patients qui sont simultanément traités par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion du calcium dans l'urine et peuvent provoquer une légère élévation intermittente du calcium sérique en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie marquée peut être un signe d'hyperparathyroïdie cachée. Les thiazides doivent être arrêtés avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne.

### *Cancer de la peau non mélanome*

Un risque accru de cancer de la peau non mélanome (CPNM) [carcinome basocellulaire (CB) et carcinome épidermoïde (CE)] avec une augmentation de la dose cumulative d'exposition à l'hydrochlorothiazide (HCTZ) a été observé dans deux études épidémiologiques issues du registre danois des cancers. Les actions photosensibilisantes de l'HCTZ pourraient constituer un mécanisme possible du CPNM.

Les patients prenant de l'HCTZ doivent être informés du risque de CPNM et être invités à vérifier régulièrement leur peau pour détecter toute nouvelle lésion et à signaler rapidement toute lésion cutanée suspecte. Des mesures préventives possibles telles qu'une exposition limitée au soleil et aux rayons UV et, en cas d'exposition, une protection adéquate devraient être conseillées aux patients afin de minimiser le risque de cancer de la peau. Les lésions cutanées suspectes doivent être examinées rapidement, y compris éventuellement par un examen histologique des biopsies. L'utilisation d'HCTZ peut également devoir être reconsidérée chez les patients ayant déjà présenté un CPNM (voir aussi rubrique 4.8).

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

Les sulfonamides ou les dérivés de sulfonamides peuvent provoquer une réaction d'idiosyncrasie, ce qui peut entraîner un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes, notamment l'apparition aiguë d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire, apparaissent généralement quelques heures à quelques semaines après l'instauration du médicament. S'il n'est pas traité, le glaucome aigu à angle fermé peut entraîner la perte définitive de la vue. Le traitement primaire consiste à arrêter le plus rapidement possible la prise du médicament. Des traitements médicaux ou chirurgicaux peuvent s'avérer nécessaires si la pression intraoculaire ne peut être maîtrisée. Des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline peuvent être des facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé.

### *Toxicité respiratoire aiguë*

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), ont été rapportés après la prise d'hydrochlorothiazide. L'œdème pulmonaire se développe généralement quelques minutes à quelques heures après la prise d'hydrochlorothiazide. Au début, les symptômes comportent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est suspecté, Co-Lisinopril Teva doit être retiré et un traitement approprié doit être administré. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA à la suite d'une prise d'hydrochlorothiazide.

### *Autres*

Chez des patients recevant des diurétiques thiazidiques, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors de l'utilisation de thiazides.

### *Lisinopril/hydrochlorothiazide*

#### *Hypotension et troubles du bilan hydro-électrolytique*

Une hypotension symptomatique peut parfois se produire après la première dose de lisinopril/hydrochlorothiazide. Le risque d'hypotension est plus important chez les patients hypertendus lorsqu'il existe des troubles du bilan hydro-électrolytique tels que déplétion volumique, hyponatrémie, alcalose hypochlorémique, hypomagnésémie ou hypokaliémie, qui peuvent se produire à la suite d'un traitement diurétique, d'un régime désodé, d'une dialyse ou pendant une diarrhée ou des vomissements intercurrents. Chez ces patients, il convient de doser les électrolytes sériques à intervalles réguliers.

Chez les patients à haut risque d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'adaptation de la dose doivent se faire sous contrôle médical strict.

Une attention particulière doit être consacrée au traitement des patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire, parce qu'une baisse tensionnelle anormale peut entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

S'il se produit une hypotension sévère, le patient doit être couché et il faut lui administrer immédiatement une perfusion intraveineuse de solution saline physiologique. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration des doses ultérieures. Lorsque le volume sanguin et la pression artérielle ont été effectivement rétablis, le traitement peut être repris à dose réduite, ou il peut très bien être poursuivi avec l'un des deux constituants administré seul.

Comme c'est le cas avec les autres vasodilatateurs, la prudence s'impose lorsqu'on administre du lisinopril/hydrochlorothiazide à des patients présentant une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

#### *Fonction rénale réduite*

Les thiazides sont inefficaces chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (c'est-à-dire les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère) (voir rubrique 4.3). La combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être administrée à des patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 80 ml/min, aussi longtemps que des adaptations de la dose des composants distincts n'ont pas démontré qu'il existe un besoin d'administrer les doses présentes dans la combinaison.

Certains patients sans affection rénovasculaire préexistante manifeste ont présenté une augmentation légère et transitoire des taux d'urée sanguine et de créatinine sérique lorsque le lisinopril a été administré en même temps qu'un diurétique. Si cela se produit pendant l'utilisation de la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide, le traitement doit être arrêté. Il peut être possible de reprendre le traitement avec une dose réduite ou, si cela s'avère approprié, on peut utiliser un seul des composants.

#### *En cas de traitement antérieur par diurétiques*

Le traitement par diurétiques sera arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide. Si les diurétiques ne peuvent être arrêtés, on instaurera le traitement avec une dose de 5 mg de lisinopril seul.

#### *Risque d'hypokaliémie*

La combinaison d'un IECA et d'un thiazide n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie. Il convient de contrôler régulièrement le potassium.

#### *Neutropénie/agranulocytose*

La combinaison à doses fixes de lisinopril et d'hydrochlorothiazide doit être arrêtée si on découvre ou si on soupçonne une neutropénie (moins de 1000 neutrophiles par mm<sup>3</sup>).

#### *Tests anti-dopage*

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut donner un résultat analytique positif lors d'un contrôle anti-dopage.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les interactions suivantes ont été mentionnées entre les comprimés de lisinopril/hydrochlorothiazide, d'autres IECA ou des produits contenant de l'hydrochlorothiazide.

### *Lisinopril*

#### *Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone*

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

L'association de lisinopril/ hydrochlorothiazide à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et n'est pas recommandée dans d'autres groupes de patients (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### *Diurétiques*

Lorsqu'un diurétique est ajouté au traitement d'un patient qui reçoit du lisinopril, l'effet antihypertenseur est additif.

Les patients déjà traités par diurétiques, en particulier ceux chez qui le traitement par diurétiques a été récemment augmenté, peuvent parfois présenter une baisse tensionnelle excessive lorsqu'on ajoute du lisinopril. Le risque d'hypotension symptomatique avec le lisinopril peut être réduit au minimum en interrompant le traitement par diurétique avant de commencer le traitement par lisinopril (voir rubrique 4.4).

#### *Diurétiques épargneurs de potassium, suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium*

L'effet de perte potassique induit par les diurétiques thiazides est généralement atténué par l'effet conservateur du potassium induit par le lisinopril. Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par lisinopril. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de lisinopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprime et le cotrimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association du lisinopril avec les médicaments susmentionnés n'est pas recommandée. Si une utilisation concomitante est indiquée, elle doit se faire avec précaution et être accompagnée d'une surveillance fréquente de la kaliémie.

#### *Ciclosporine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de la ciclosporine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

#### *Héparine*

Une hyperkaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante d'IEC avec de l'héparine. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

#### *Anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS), dont l'acide acétylsalicylique =3 g/jour*

L'utilisation chronique d'AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) peut réduire l'effet hypotenseur des IECA.

Les AINS et les IECA peuvent avoir un effet additif sur l'augmentation du taux sérique de potassium et peuvent provoquer une réduction de la fonction rénale. Ces effets sont en principe réversibles. Il peut

dans de rares cas se produire une insuffisance rénale aiguë, surtout chez des patients dont la fonction rénale est diminuée, par exemple les patients âgés ou déshydratés.

#### *Sels d'or*

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant rougeurs excessives, nausées, vertiges et hypotension qui peuvent être très sévères) après une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par un inhibiteur de l'ECA.

#### *Autres antihypertenseurs*

L'utilisation simultanée de ces substances peut augmenter les effets hypotenseurs du lisinopril. L'utilisation simultanée de nitroglycérine et d'autres nitrates ou d'autres vasodilatateurs peut réduire davantage la pression artérielle.

#### *Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques*

L'utilisation simultanée de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques et d'IECA peut réduire davantage la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

#### *Sympathicomimétiques*

Les sympathicomimétiques peuvent réduire l'effet hypotenseur des IECA; les patients doivent être soigneusement suivis.

#### *Antidiabétiques*

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration simultanée d'IECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémisants oraux) peut donner lieu à une réduction accrue de la glycémie avec risque d'hypoglycémie. Ce phénomène a surtout semblé se produire pendant les premières semaines de traitement combiné et chez des patients dont la fonction rénale était perturbée.

#### *Nitrates, acide acétylsalicylique, thrombolytiques et/ou bêtabloquants*

Le lisinopril peut être administré en même temps que l'acide acétylsalicylique (à doses cardiologiques), les thrombolytiques, les bêtabloquants et/ou les nitrates.

#### *Allopurinol*

L'administration simultanée d'IECA et d'allopurinol augmente le risque d'insuffisance rénale et peut augmenter le risque de leucopénie.

#### *Lovastatine*

L'administration simultanée d'IECA et de lovastatine augmente le risque d'hyperkaliémie.

#### *Procaïnamide, cytostatiques, immunosuppresseurs*

Leur utilisation simultanée avec des IECA peut entraîner une augmentation du risque de leucopénie (voir rubrique 4.4).

#### *Hémodialyse*

La combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients dialysés parce qu'on a rapporté un nombre élevé de réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés avec des membranes à haut débit traités simultanément par IECA. Cette combinaison doit être évitée.

#### *Médicaments augmentant le risque d'angio-œdème*

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) (p.ex. temsirolimus, sirolimus, évérolimus) ou avec des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP) (p.ex. racécadotril), avec la vildagliptine ou avec un activateur du plasminogène tissulaire peut entraîner un risque accru d'angioedème (voir rubrique 4.4).

#### Hydrochlorothiazide

*Autres diurétiques kaliurétiques, amphotéricine B (parentéral), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotropine (ACTH), dérivés de l'acide salicylique ou laxatifs stimulants*  
L'hydrochlorothiazide peut perturber le bilan électrolytique, notamment une hypokaliémie.

#### *Sels calciques/vitamine D*

Il peut se produire une augmentation des taux sériques de calcium résultant d'une diminution de l'excrétion lorsque ces sels sont administrés en même temps que des diurétiques thiazidiques. Si des suppléments de calcium ou de la vitamine D doivent être prescrits, les taux de calcium sérique doivent être suivis et le dosage doit être adapté si nécessaire.

#### *Glycosides cardiaques*

Les thiazides sont susceptibles d'augmenter la toxicité des glycosides digitaliques par diminution de la kaliémie (p.ex. augmentation de l'hyperexcitabilité ventriculaire).

#### *Résine de colestyramine et colestipol*

Ces produits peuvent retarder ou diminuer l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques sulfamidés doivent dès lors être pris au moins 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la prise de ces médicaments.

#### *Myorelaxants non dépolarisants (par exemple, chlorure de tubocurarine)*

L'activité de ces médicaments peut être renforcée par l'hydrochlorothiazide.

#### *Médicaments induisant des torsades de pointes*

En relation avec le risque d'hypokaliémie, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de médicaments induisant des torsades de pointes, par exemple certains anti-arythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments dont on sait qu'ils induisent des torsades de pointes doit être utilisée avec précaution.

#### *Sotalol*

L'hypokaliémie induite par le thiazide peut augmenter le risque d'arythmies induites par le sotalol.

#### *Diazoxide*

L'effet hyperglycémique du diazoxide peut être renforcé par les thiazides.

#### *Amantadine*

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'effets indésirables liés à l'amantadine.

#### *Médicaments cytotoxiques*

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (comme la cyclophosphamide et le méthotrexate) et peuvent augmenter les effets myélosuppresseurs de ces médicaments.

#### *Ciclosporine*

L'administration concomitante des thiazides et ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

#### *Barbituriques /alcool/ anesthésiques*

L'usage concomitant d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques peut aggraver l'hypotension orthostatique.

#### *Amines adrénérgiques*

L'hydrochlorothiazide peut réduire la réponse artérielle aux amines vasopressives (exemple : le noradrénaline) mais pas suffisamment pour exclure un effet vasopresseur.

#### Lisinopril/hydrochlorothiazide

#### *Lithium*

On a fait état d'une augmentation réversible du taux sérique et de la toxicité du lithium pendant l'utilisation simultanée de lithium et d'IECA. L'utilisation simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter le risque de toxicité du lithium et la toxicité du lithium déjà accrue par les IECA. L'utilisation de lisinopril et de lithium n'est pas conseillée mais si cette combinaison s'avère nécessaire, il convient de contrôler soigneusement les taux sériques de lithium (voir rubrique 4.4).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Inhibiteurs de l'ECA*

L'utilisation d'IECA est déconseillée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4).  
L'utilisation d'IECA est contre-indiquée pendant les second et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques ne sont pas concluantes concernant le risque de tératogénicité suite à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, il est impossible d'exclure un risque légèrement accru. Sauf si l'on estime qu'il est nécessaire de poursuivre le traitement par IECA, une patiente tentant de devenir enceinte doit passer à un autre traitement antihypertenseur ayant un profil de sécurité établi en cas d'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et si nécessaire, instaurer une autre thérapie.

On sait que l'exposition à un IECA pendant les second et troisième trimestres de la grossesse est toxique pour le fœtus humain (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et toxique pour le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). Si une exposition à un IECA devait survenir pendant le second trimestre de la grossesse, il est conseillé d'effectuer une échographie de contrôle de la fonction rénale et du crâne. Il faut surveiller étroitement un nouveau-né dont la mère a utilisé un IECA, afin de détecter une éventuelle hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le lisinopril, qui traverse le placenta, a été éliminé de la circulation néonatale par dialyse péritonéale avec un certain succès clinique, et il peut théoriquement être éliminé par transfusion d'échange.

#### *Hydrochlorothiazide*

Il y a peu d'expérience de l'utilisation de l'hydrochlorothiazide au cours de la grossesse, notamment au cours du premier trimestre. Les études sur l'animal ne sont pas suffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Selon le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse peut compromettre l'irrigation sanguine entre le fœtus et le placenta, et provoquer des effets indésirables fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytiques et une thrombocytopenie. Ne pas utiliser l'hydrochlorothiazide pour traiter les œdèmes liés à la grossesse, l'hypertension gravidique ou la pré-éclampsie, car il existe un risque de réduction du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Ne pas utiliser l'hydrochlorothiazide pour traiter une hypertension essentielle chez les femmes enceintes, sauf dans les rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

#### Allaitement

##### *Inhibiteurs de l'ECA*

Vu qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de Co-Lisinopril Teva pendant l'allaitement, il est déconseillé de l'utiliser pendant cette période. Il est préférable d'administrer un autre traitement ayant un profil de sécurité mieux établi pendant la période d'allaitement, surtout s'il s'agit d'un enfant nouveau-né ou prématuré.

##### *Hydrochlorothiazide*

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait humain. Administrés à des doses élevées provoquant une diurèse intense, les thiazides peuvent inhiber la sécrétion de lait. L'utilisation de Co-Lisinopril Teva pendant l'allaitement est déconseillée. Si Co-Lisinopril Teva est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être aussi faibles que possible. On a également observé une hypersensibilité aux sulfamides, une hypokaliémie et un ictère nucléaire.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme c'est le cas avec d'autres antihypertenseurs, la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide peut avoir une influence faible à modérée sur l'aptitude à conduire et à l'utilisation de machines, particulièrement en début de traitement ou lorsque la dose est modifiée, mais aussi lorsque le produit est utilisé en combinaison avec de l'alcool, mais ces effets dépendent de la sensibilité individuelle.

Si le patient doit conduire des véhicules ou utiliser des machines, il convient de garder à l'esprit que le traitement peut occasionnellement entraîner un étourdissement ou une fatigue.

#### **4.8 Effets indésirables**

Des études cliniques ont montré que les effets indésirables du produit combiné sont les mêmes que ceux déjà rapportés pour le lisinopril et l'hydrochlorothiazide pris séparément.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant un traitement par lisinopril et/ou hydrochlorothiazide aux fréquences suivantes: très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100), rare (> 1/10.000 à < 1/1000), très rare (< 1/10.000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : toux, vertige, hypotension et céphalées qui peuvent se produire chez 1 à 10% des patients traités. Lors des études cliniques, les effets indésirables ont été généralement faibles et transitoires, et dans la plupart des cas, n'ont pas requis l'interruption du traitement.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Peu fréquent: goutte.

*Affections du système nerveux et affections psychiatriques*

Fréquent: étourdissements, qui ont en général diminué à la suite d'une réduction de la dose et qui ont rarement nécessité un arrêt du traitement; céphalées, fatigue.

Peu fréquent: paresthésie, asthénie.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Fréquent: toux sèche et persistante, qui a disparu après l'arrêt du traitement.

*Affections cardiaques et vasculaires*

Fréquent: hypotension, notamment hypotension orthostatique.

Peu fréquent: palpitations cardiaques, douleur dans la poitrine, crampes musculaires et faiblesse musculaire.

*Affections gastro-intestinales*

Peu fréquent: diarrhée, nausées, vomissements, indigestion, pancréatite, sécheresse buccale.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Peu fréquent: éruption cutanée, œdème angio-neurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)

*Affections des organes de reproduction et du sein*

Peu fréquent: impuissance.

*Autres*

Rare: un complexe de symptômes consistant en un ou plusieurs des éléments suivants: fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie ou arthrite, test ANA positif; VS augmentée, éosinophilie, leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou autres phénomènes dermatologiques.

*Valeurs des tests de laboratoire*

Les fluctuations des valeurs de laboratoire ont rarement été cliniquement significatives. On a occasionnellement signalé une hyperglycémie, une hyperuricémie, une hyperkaliémie ou une hypokaliémie. Lors de traitement par thiazide, on peut observer une augmentation des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides. Une légère augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique s'observe habituellement chez des patients sans réduction préalable de la fonction rénale. Si on constate une augmentation, celle-ci disparaît normalement après l'arrêt du traitement. On a rapporté une dépression de la moelle osseuse qui se manifeste sous la forme d'une anémie et/ou d'une thrombocytopenie et/ou d'une leucopénie. Une agranulocytose a été rapportée dans de rares cas, mais on n'a pas pu établir de relation nette avec le produit combiné. De faibles diminutions des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite sont fréquemment rapportées chez des patients hypertendus, mais elles ont rarement été cliniquement significatives, à moins qu'il n'ait existé d'autres causes d'anémie. On a observé de rares cas d'augmentation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique, mais on n'a établi aucune relation de cause à effet avec le lisinopril/hydrochlorothiazide. On a rarement rapporté une anémie hémolytique.

Effets indésirables rapportés avec les composants individuels

Hydrochlorothiazide (fréquences indéterminées, sauf spécification contraire):

*Infections et infestations* : sialo-adénite.

*Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)* :  
cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)

*Affections hématologiques et du système lymphatique* : leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplastique, anémie hémolytique, dépression médullaire.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : anorexie, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, troubles du bilan électrolytique (notamment hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hypomagnésémie), augmentations du cholestérol et des triglycérides, goutte.

*Affections psychiatriques* : agitation, dépression, troubles du sommeil.

*Affections du système nerveux* : perte d'appétit, paresthésie, sensation d'ébriété.

*Affections oculaires* : xanthopsie, vision trouble temporaire, épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé.

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

*Affections cardiaques* : hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque.

*Affections vasculaires* : angéite nécrosante (vascularite, vascularite cutanée).

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*: Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4) (fréquence : très rare)

*Affections gastro-intestinales* : irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite.

*Affections hépatobiliaires* : ictère (ictère cholestatique intrahépatique).

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : réactions de photosensibilité, éruptions cutanées, lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux disséminé, réactions ressemblant à un lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, urticaire, réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique.

*Affections musculo-squelettiques et systémiques* : crampes musculaires, faiblesse musculaire.

*Affections du rein et des voies urinaires* : dysfonction rénale, néphrite interstitielle.

*Troubles généraux* : fièvre, faiblesse.

Lisinopril et autres IECA

*Affections hématologiques et du système lymphatique* :

Rare : diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Très rare : dépression médullaire, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition :*

Très rare : hypoglycémie.

*Affections du système nerveux et affections psychiatriques :*

Fréquent : étourdissements, céphalées, syncope.

Peu fréquent : changements d'humeur, symptômes dépressifs, hallucinations, paresthésies, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil.

Rare : confusion mentale, troubles olfactifs

*Affections cardiaques et vasculaires*

Fréquent : effets orthostatiques (notamment hypotension orthostatique).

Peu fréquent : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, éventuellement secondaire à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations cardiaques, tachycardie, phénomène de Raynaud.

Fréquence indéterminée : rougir.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :*

Fréquent : toux (voir rubrique 4.4).

Peu fréquent : rhinite.

Très rare : bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

*Affections gastro-intestinales :*

Fréquent : diarrhée, vomissements.

Peu fréquent : nausées, douleurs abdominales et indigestion.

Rare : sécheresse buccale.

Très rare : pancréatite, œdème angioneurotique intestinal.

*Affections hépatobiliaires :*

Peu fréquent : taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine élevés.

Très rare : hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)\*.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, hypersensibilité/œdème angioneurotique: œdème angioneurotique du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4).

Rare : urticaire, alopecie, psoriasis.

Très rare : diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, pseudolymphome cutané\*\*.

*Affections du rein et des voies urinaires :*

Fréquent : dysfonction rénale.

Rare : urémie, insuffisance rénale aiguë.

Très rare : oligurie/anurie.

*Affections des organes de reproduction et du sein :*

Peu fréquent : impuissance.

Rare : gynécomastie.

*Affections endocriniennes :*

Rare : sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique.

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

Peu fréquent : fatigue, asthénie.

*Investigations :*

Peu fréquent : augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatinine sérique, augmentation des enzymes hépatiques, hyperkaliémie.

Rare : hyponatrémie.

\* Très rarement, il a été rapporté que, chez certains patients, le développement indésirable d'hépatite a progressé en insuffisance hépatique. Les patients recevant l'association lisinopril/hydrochlorothiazide qui développent une jaunisse ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter l'association lisinopril/hydrochlorothiazide et recevoir le suivi médical approprié.

\*\* On a rapporté un complexe de symptômes comportant l'un ou plusieurs des éléments suivants: fièvre, vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaire (ANA) positif, augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou autres phénomènes dermatologiques.

Description de certains effets indésirables

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Des cas d'épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel ont été rapportés suite à l'utilisation de thiazides et de diurétiques thiazidiques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97 - 1000 Bruxelles Madou - Site internet:

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## 4.9 Surdosage

On ne dispose pas d'informations spécifiques concernant le traitement d'un surdosage par lisinopril/hydrochlorothiazide. Le traitement est symptomatique et supportif. Il faut arrêter immédiatement d'utiliser le médicament et le patient doit être observé soigneusement. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des symptômes. On doit prendre les mesures qui s'imposent pour empêcher l'absorption du produit et accélérer son élimination. Parmi les mesures recommandées figurent le déclenchement de vomissements et/ou la réalisation d'un lavage gastrique si le médicament a été pris récemment, tandis qu'une déshydratation, des troubles du bilan électrolytique et une hypotension doivent être traités de la manière habituelle.

*Lisinopril*

On ne dispose que de peu de données concernant un surdosage chez l'être humain. Les symptômes associés à un surdosage en IECA peuvent être une hypotension, un choc circulatoire, une perturbation

du bilan électrolytique, une insuffisance rénale, une hyperventilation, une tachycardie, des palpitations cardiaques, une bradycardie, des étourdissements, de l'anxiété et de la toux.

Le traitement recommandé pour un surdosage est une perfusion intraveineuse de solution saline normale. S'il se produit une hypotension, le patient doit être placé en position de choc. Si on en dispose, un traitement par perfusion d'angiotensine II ou par administration de catécholamines intraveineuses peut être envisagé. Si la prise est récente, on doit prendre des mesures pour éliminer le lisinopril (par exemple, induction de vomissements, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation générale par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un traitement par pacemaker est indiqué en cas de bradycardie résistante au traitement. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les taux de créatinine doivent être contrôlés régulièrement.

#### *Hydrochlorothiazide*

Les signes et symptômes objectifs et subjectifs les plus fréquents découlent de la déplétion en électrolytes (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et de la déshydratation due à une diurèse excessive. Les symptômes additionnels d'un surdosage en hydrochlorothiazide sont : augmentation de la diurèse, diminution du niveau de conscience (y compris coma), convulsions, parésie, arythmies cardiaques et insuffisance rénale.

De la bradycardie ou des réactions vagales étendues doivent être traitées par administration d'atropine. Si le patient reçoit également des digitaliques, l'hypokaliémie peut accentuer les troubles du rythme cardiaque.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et diurétique thiazidique

Code ATC: C09B A03

#### Mécanisme d'action

Les deux composants, l'IEC et le diurétique, ont des modes d'action complémentaires et exercent un effet antihypertenseur additif. L'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, qui a un effet vasoconstricteur marqué et qui stimule la sécrétion d'aldostérone. L'effet antihypertenseur du lisinopril est principalement dû à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, avec une réduction de la concentration plasmatique d'angiotensine II et d'aldostérone. Le lisinopril a un effet antihypertenseur même chez les patients présentant une hypertension à rénine basse. L'ECA est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine. On ignore encore si les taux élevés de bradykinine (un puissant vasodilatateur) jouent un rôle dans l'effet thérapeutique du lisinopril.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique et un antihypertenseur qui augmente l'activité rénine plasmatique. Il inhibe la réabsorption rénale des électrolytes au niveau du tubule distal du rein et augmente l'excrétion de sodium, de chlorure, de potassium, de magnésium, de bicarbonates et d'eau. L'excrétion du calcium peut être diminuée. L'administration simultanée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide induit une réduction tensionnelle plus marquée qu'une monothérapie. Normalement, le lisinopril diminue la perte de potassium associée à l'hydrochlorothiazide. On ne connaît pas encore actuellement les effets de la combinaison de doses fixes de lisinopril et d'hydrochlorothiazide sur la mortalité et sur la morbidité cardiovasculaire.

L'utilisation de l'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

L'étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARA II ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d'évaluer le bénéfice de l'ajout d'aliskiren à un traitement standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Cancer de la peau non mélanome: D'après les données disponibles provenant d'études épidémiologiques, une association cumulative dose-dépendante entre l'HCTZ et le CPNM a été observée. Une étude comprenait une population composée de 71 533 cas de CB et de 8 629 cas de CE appariés à 1 430 833 et 172 462 témoins de la population, respectivement. Une utilisation élevée d'HCTZ (dose cumulative  $\geq 50\,000$  mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 %: 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ: 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 %: 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le comprimé combiné est bio-équivalent à l'administration séparée de chacun des principes actifs.

### Absorption

*Lisinopril*: Environ 25%, avec une variabilité inter-patient de 6 à 60% à toutes les doses testées (5 à 80 mg). L'absorption du lisinopril n'est pas influencée par les aliments. La concentration sérique maximale est atteinte après 6 à 8 heures. Un effet sur la pression artérielle a été observé après 1 à 2 heures.

L'effet maximal est atteint après 6 heures et dure au moins 24 heures.

*Hydrochlorothiazide*: L'effet diurétique s'observe dans les 2 heures. L'effet maximal est atteint après 4 heures. L'effet diurétique cliniquement observable dure de 6 à 12 heures.

### Distribution

*Liaison aux protéines:* le lisinopril n'est pas lié aux protéines plasmatiques, sauf à l'ECA.  
Un volume de distribution diminué peut, chez des patients âgés, donner une concentration plasmatique plus importante que chez des patients plus jeunes.

### Demi-vie

*Lisinopril:* 12 heures après administrations multiples. Hydrochlorothiazide: 5,5 à 15 heures.

### Biotransformation/élimination

Les deux substances actives sont éliminées sous forme inchangée par les reins. Environ 60% de l'hydrochlorothiazide administré par voie orale sont éliminés dans les 24 heures.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques basées sur les études conventionnelles de la sécurité pharmacologique, de la toxicité à doses répétées, de la génotoxicité et du potentiel carcinogène ne révèlent aucun risque spécial pour l'être humain.

Dans les tests chez l'animal, les IECA induisent des effets secondaires sur le stade tardif du développement fœtal, entraînant un décès des fœtus et des anomalies congénitales, surtout au niveau du crâne. On a également rapporté une fœtotoxicité, un retard de croissance intra-utérine et une persistance du canal artériel. Ces anomalies du développement sont vraisemblablement partiellement dues à l'action directe des IECA sur le système rénine-angiotensine du fœtus et en partie à l'ischémie résultant de l'hypotension maternelle, des diminutions de l'irrigation fœto-placentaire et de l'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs au fœtus (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Dihydrogénophosphate de calcium  
Stéarate de magnésium  
Amidon prégélatinisé  
Mannitol  
Amidon de maïs.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballages sous plaquette PVC/PVdC-aluminium, contenant 14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés.  
Emballages cliniques 50 (emballage unitaire), 100 comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE263663

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 05.07.2004  
Date de dernier renouvellement : 28.05.2008

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 02/2022.  
Date d'approbation du texte : 02/2022.