

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: chaque comprimé contient du lisinopril dihydraté équivalent 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.

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: comprimés blancs, ronds, biconvexes prévus d'une barre de cassure et portant l'inscription C 20 sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle.

Co-Lisinopril EG qui comprend une combinaison posologique fixe (20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide) est indiqué chez les patients pour lesquels une monothérapie avec lisinopril (ou hydrochlorothiazide) est insuffisante pour maîtriser la pression artérielle de manière adéquate.

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.

Co-Lisinopril EG doit être pris une fois par jour. Les comprimés doivent s'administrer chaque jour, plus ou moins au même moment.

L'administration de la combinaison fixe de lisinopril et d'hydrochlorothiazide est d'habitude recommandée après un titrage des doses de chacun des composants.

Si cliniquement approprié, on peut envisager de passer directement d'une monothérapie à une combinaison fixe.

Les comprimés à 20/12,5 mg peuvent être administrés aux patients pour lesquels une monothérapie avec 20 mg de lisinopril est insuffisante pour maîtriser la pression artérielle d'une manière adéquate.

Une dose maximale de 40 mg de lisinopril/25 mg d'hydrochlorothiazide par jour ne peut pas être dépassée.

Traitement antérieur par diurétiques

Le traitement par diurétiques sera arrêté deux à trois jours avant l'instauration du traitement par Lisinopril/hydrochlorothiazide. Si le traitement par diurétiques ne peut pas être arrêté, on instaurera la thérapie avec une dose de 5 mg de lisinopril seul.

Insuffisance rénale

La combinaison de lisinopril/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Chez les patients présentant une clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min la combinaison peut être utilisée après titrage des composants individuels.

La posologie initiale de lisinopril recommandée lorsque celui-ci est utilisé seul chez ce groupe de patients est de 5-10 mg (voir 4.4).

Personnes âgées

Des études cliniques sur la combinaison de lisinopril et d'hydrochlorothiazide n'ont pas démontré que des modifications d'efficacité et de tolérance sont associées à l'âge. Voir rubrique susmentionnée "Insuffisance rénale".

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lisinopril, 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 dérivés sulfamides
- Antécédents d'angio-œdème lié à un traitement antérieur par un IECA
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique
- Insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 ml/min.)
- Anurie
- Insuffisance hépatique sévère
- 2ème ou 3ème trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- L'association de Co-Lisinopril EG 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 m²) (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

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après l'administration de la première dose de lisinopril/hydrochlorothiazide et a rarement été observée chez les patients hypertendus non compliqués. Chez les patients hypertendus sous lisinopril, une hypotension se manifesterait plus souvent en présence d'un déséquilibre hydrique ou électrolytique, notamment en cas de déplétion volémique, d'hyponatrémie, d'alcalose hypochlorémique, d'hypomagnésémie ou d'hypokaliémie, qui peuvent survenir suite à un traitement par diurétiques, un régime pauvre en sel, une dialyse, de la diarrhée ou des vomissements, des troubles électrolytiques tels qu'une hyponatrémie, une alcalose hypochlorémique, ou lorsqu'il souffre d'une hypertension fortement rénine-dépendante (voir 4.5 et 4.8). Ces patients doivent faire l'objet de contrôles réguliers et à intervalles adéquats

des taux sériques d'électrolytes. Chez les patients souffrant d'une décompensation cardiaque, associée ou non à une insuffisance rénale, une hypotension symptomatique a été observée. Les patients souffrant de formes plus sévères de décompensation cardiaque, comme reflétées par l'utilisation de doses élevées de diurétiques de l'anse, l'hyponatrémie ou l'insuffisance rénale fonctionnelle, présentent un risque accru. Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et l'adaptation de la dose doivent être méticuleusement contrôlées. Des considérations similaires sont d'application chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque ischémique ou cérébrovasculaire chez qui une chute de tension importante pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident cérébrovasculaire.

Si une hypotension se produit, le patient sera placé en position couchée et, si nécessaire, il recevra une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique normale. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après la restauration d'un volume sanguin adéquat et d'une tension artérielle correcte, il est possible de reprendre le traitement à posologie réduite ou d'utiliser seul l'un des deux composants à une posologie adéquate.

Chez certains patients souffrant d'une décompensation cardiaque et présentant une pression artérielle normale ou basse, une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique peut se produire avec lisinopril. Cet effet est anticipé et n'est généralement pas une raison pour arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la dose ou une interruption du lisinopril peut se révéler nécessaire.

Sténose aortique et de la valvule mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, le lisinopril doit être administré avec précaution aux patients présentant une sténose de la valvule mitrale et une obstruction du tractus d'éjection du ventricule gauche comme par exemple une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

L'utilisation de diurétiques thiazides peut s'avérer inadéquate chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ils sont inefficaces si la clairance de la créatinine est égale ou inférieure à 30 ml/min (valeurs équivalant à une insuffisance rénale modérée ou sévère).

Ne pas administrer l'association lisinopril/hydrochlorothiazide chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine égale ou inférieure à 80 ml/min) tant que l'ajustement des doses des composants individuels n'indique pas qu'il est nécessaire d'administrer les doses présentes dans le comprimé combiné.

Chez les patients atteints d'une maladie rénale, les thiazides peuvent précipiter l'azotémie. Chez les patients souffrant d'une diminution de la fonction rénale, des effets cumulatifs du médicament peuvent se produire. En cas de développement d'une insuffisance rénale progressive, caractérisée par une augmentation de l'azote non protéique, une évaluation étroite de la thérapie s'impose et l'arrêt du traitement par diurétiques doit être pris en considération (voir rubrique 4.3).

Chez les patients souffrant d'une décompensation cardiaque, l'hypotension peut, après l'instauration du traitement par inhibiteurs de l'ECA, entraîner une poursuite de la diminution de la fonction rénale. Dans ce cas, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été signalée.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées. Ceci peut surtout se produire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. En cas de présence d'une hypertension rénovasculaire, le risque d'une

hypotension sévère et d'une insuffisance rénale s'accroît. Chez ce groupe de patients, le traitement doit être instauré sous surveillance médicale stricte à une posologie basse et un titrage posologique prudent. Etant donné qu'un traitement par diurétiques est susceptible de contribuer à cette situation, celui-ci doit être arrêté et la fonction rénale contrôlée pendant les premières semaines du traitement par lisinopril.

Certains patients hypertendus sans affection vasculaire rénale préexistante évidente ont présenté une augmentation habituellement peu importante et transitoire de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, notamment lorsque le lisinopril était administré de manière concomitante avec un diurétique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante, le risque en est plus élevé. Une réduction de la dose et/ou interruption du diurétique et/ou du lisinopril peut se révéler nécessaire.

Traitement antérieur par diurétiques

Arrêter le traitement diurétique 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par l'association lisinopril/hydrochlorothiazide. S'il est impossible de le faire, débiter le traitement avec le lisinopril seul, à une dose de 5 mg.

Patients ayant subi une transplantation rénale

Etant donné le manque d'expérience quant à l'usage de lisinopril chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente, l'administration de lisinopril n'est pas recommandée chez cette catégorie de patients.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

L'utilisation de l'association lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients nécessitant une dialyse en raison d'une défaillance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients subissant certaines procédures d'hémodialyse (p. ex. avec des membranes à haut débit de type AN 69 et pendant une aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) par dextran sulfate) et en même temps traités par un inhibiteur de l'ECA. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membranes de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs doit être prise en considération.

Réactions anaphylactoïdes pendant une "low-density" lipoprotéines (LDL)-aphérèse

Les patients ayant reçu des inhibiteurs de l'ECA pendant une "low-density" lipoprotéines (LDL)-aphérèse avec du sulfate de dextrane ont rarement eu des réactions mortellement graves. Ces réactions ont été évitées par une interruption temporaire du traitement par inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse.

Maladie hépatique

Les thiazides doivent s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter la survenue d'un coma hépatique (voir rubrique 4.3). Rarement les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome qui commence par une jaunisse cholestatique ou une hépatite et qui évolue vers une nécrose aiguë et (parfois) la mort. On ne comprend pas le mécanisme de ce syndrome. Les patients prenant l'association lisinopril/hydrochlorothiazide et développant une jaunisse ou des augmentations importantes du nombre d'enzymes hépatiques, doivent arrêter le traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide et recevoir un suivi médical adéquat.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients subissant une chirurgie majeure ou une anesthésie au moyen d'agents induisant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d'une hypotension considérée comme étant due à ce mécanisme, il est possible de la corriger par une expansion volémique.

Effets métaboliques et endocriniens

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, surveiller étroitement la glycémie pendant le premier mois du traitement par un IECA (voir rubrique 4.5). Le traitement par thiazide peut altérer la tolérance au glucose. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline. Un diabète sucré latent peut devenir manifeste pendant le traitement par thiazide.

Le traitement par thiazide peut être associé à des augmentations des taux de cholestérol et de triglycérides. Les thiazides peuvent induire une hyperuricémie et/ou une goutte chez certains patients. Cependant, le lisinopril peut augmenter les taux urinaires d'acide urique, ce qui peut donc atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.

Déséquilibres électrolytiques

Comme c'est le cas pour tout patient traité par diurétiques, réaliser des contrôles réguliers et à intervalles adéquats des taux sériques d'électrolytes.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer des déséquilibres hydriques et électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes indicateurs d'un déséquilibre hydrique ou électrolytique sont: sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, myalgies ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que des nausées et des vomissements.

Même si une hypokaliémie peut se développer suite à l'utilisation de diurétiques thiazides, l'utilisation concomitante de lisinopril peut diminuer l'hypokaliémie induite par les diurétiques. Le risque d'hypokaliémie est le plus élevé en cas de cirrhose hépatique, de diurèse rapide, de prise orale inadéquate d'électrolytes et de traitement concomitant par corticostéroïdes ou ACTH (voir rubrique 4.5).

Par temps chaud, une hyponatrémie peut survenir chez les patients œdémateux. Le déficit en chlorure est généralement léger et ne nécessite aucun traitement.

Les thiazides peuvent réduire l'excrétion urinaire de calcium et causer une légère augmentation intermittente des taux sériques de calcium, même en l'absence de troubles connus du métabolisme du calcium.

Une hypercalcémie marquée peut être un signe d'une hyperparathyroïdie non manifeste. Arrêter le traitement par thiazides avant de réaliser des tests de la fonction parathyroïdienne. On a constaté que les thiazides augmentent l'excrétion rénale de magnésium, ce qui peut induire une hypomagnésémie.

Kaliémie

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, les patients diabétiques et/ou les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium, ou ceux prenant d'autres médicaments associés à des augmentations de la kaliémie (p. ex. héparine, du triméthoprime ou du cotrimoxazole, ainsi connu comme association de triméthoprime/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).

Patients souffrant de diabète

Chez les patients souffrant de diabète, traités par des antidiabétiques oraux ou de l'insuline, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé lors du premier mois du traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité/angioœdème

Un angio-œdème du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx été peu fréquemment rapporté chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril. Il peut survenir à tout moment de la thérapie. Dans ces cas, arrêter au plus vite le traitement par lisinopril et instaurer un traitement adéquat et une surveillance afin de s'assurer de la disparition complète des symptômes avant de libérer les patients. Même dans les situations où l'œdème n'implique que la langue, sans détresse respiratoire, les patients peuvent nécessiter une surveillance prolongée car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut s'avérer insuffisant.

Le décès a été très rarement rapporté suite à un angio-œdème associé à un œdème laryngé ou à un œdème de la langue. En cas d'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, les patients peuvent présenter une obstruction des voies respiratoires, en particulier les patients ayant des antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ces cas, administrer rapidement un traitement d'urgence, qui peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité des voies respiratoires. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à la résolution complète et permanente des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent une fréquence plus élevée d'angio-œdème chez les patients de race noire que chez les patients appartenant à d'autres races.

Les patients ayant des antécédents d'angio-œdème non associé à un traitement par IECA peuvent présenter un risque plus élevé d'angio-œdème pendant le traitement par 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.

Chez les patients sous thiazides, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée au cours de l'utilisation de thiazides.

Désensibilisation

Des patients recevant des IECA pendant un traitement de désensibilisation (p. ex. venin d'hyménoptères) ont présenté des réactions anaphylactoïdes prolongées. Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées grâce à l'interruption temporaire de la prise d'IECA, mais elles sont réapparues après une nouvelle administration accidentelle du médicament.

Neutropénie/agranulocytose

La neutropénie/agranulocytose, la thrombocytopénie et l'anémie ont été rapportées chez les patients recevant des inhibiteurs de l'IECA. Chez les patients présentant une fonction rénale normale sans autres facteurs compliquants, la neutropénie se produit très rarement. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt d'un inhibiteur de l'IECA. La prudence est particulièrement de rigueur lorsque le lisinopril est utilisé chez les patients souffrant d'une maladie vasculaire collagène, les patients suivant un traitement immunosuppresseur, un traitement à l'allopurinol ou à la procainamide, ou un traitement avec une combinaison de ces facteurs compliquants, en particulier en cas d'insuffisance rénale préexistante. Certains de ces

patients ont été atteints d'infections graves qui, dans certains cas, ne répondaient pas à un traitement intensif aux antibiotiques. Si le lisinopril est utilisé chez ces patients, il est recommandé de contrôler régulièrement le taux leucocytaire, et les patients doivent savoir qu'ils doivent signaler tout symptôme d'une infection.

Arrêter le traitement par l'association à doses fixes de lisinopril et d'hydrochlorothiazide si l'on détecte ou si l'on suspecte une neutropénie (nombre de neutrophiles inférieur à $1\ 000/\text{mm}^3$).

Race

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine provoquent plus souvent des œdèmes angioneurotiques chez les patients de la race noire que chez les patients d'une autre race.

Tout comme les autres inhibiteurs de l'ECA, le lisinopril peut être moins efficace pour abaisser la pression artérielle chez les patients de la race noire que chez les patients d'une autre race, peut-être en raison de la prévalence plus importante de faibles teneurs en rénine chez la population hypertendue de la race noire.

Toux

La toux a été rapportée lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA. Il s'agit d'une toux non productive, persistante, qui disparaît après l'arrêt du traitement. La toux qui est induite par un inhibiteur de l'ECA doit être considérée comme une partie du diagnostic différentiel de la toux.

Lithium

En général, la combinaison de lithium et de lisinopril n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Grossesse et allaitement

Une thérapie par IECA ne doit pas être instaurée pendant la grossesse. Sauf si l'on considère que la poursuite de la thérapie par l'IECA s'avère essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et si nécessaire, il faut instaurer une thérapie alternative (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'utilisation de lisinopril/HCT n'est pas recommandée pendant l'allaitement.

Test antidopage

L'hydrochlorothiazide présent dans ce médicament peut induire un résultat positif au cours des tests antidopage.

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.

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 aigu secondaire à angle fermé

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncratique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'une réduction de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et surviennent généralement dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement. En l'absence de traitement, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision définitive. La première mesure à prendre consiste à arrêter le traitement par hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Un traitement médical ou chirurgical rapide devra peut-être être envisagé si la pression intraoculaire reste non maîtrisée. Il se peut qu'un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline constitue un facteur de risque de présenter 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 EG 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.

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

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, le syncope l'hyperkaliémie et l'altération 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). Surveiller étroitement la tension artérielle, la fonction rénale et les taux d'électrolytes chez les patients sous lisinopril et d'autres agents agissant sur le SRAA. Ne pas associer le lisinopril et l'aliskirène chez les patients atteints de diabète. Éviter l'utilisation concomitante d'aliskirène et de lisinopril chez les patients ayant une insuffisance rénale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.3).

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité ont été rapportées pendant l'administration concomitante de lithium et d'IECA. Les diurétiques et les IECA diminuent la clairance rénale du lithium, induisent un risque élevé de toxicité du lithium et renforcent la toxicité déjà accrue du lithium avec les IECA. L'utilisation de lisinopril et

d'hydrochlorothiazide avec du lithium est donc déconseillée, mais si l'association s'avère nécessaire, surveiller attentivement les taux sériques de lithium (voir rubrique 4.4).

Diurétiques

En cas d'ajout d'un diurétique à un traitement par lisinopril, l'effet antihypertenseur est habituellement additif.

Les patients déjà traités par diurétiques, en particulier si le traitement diurétique a été récemment instauré, peuvent parfois présenter une réduction excessive de la tension artérielle en cas d'ajout de lisinopril. Il est possible de réduire au minimum le risque d'hypotension symptomatique avec le lisinopril en interrompant le traitement diurétique avant d'instaurer le traitement par lisinopril (voir rubrique 4.4).

En cas d'administration de lisinopril avec un diurétique favorisant la perte de potassium, l'hypokaliémie induite par le diurétique peut s'améliorer.

Suppléments de potassium, diurétiques d'épargne potassique ou substituts du 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 épargne de potassium (p. ex. spironolactone, triamterène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent provoquer une augmentation significative des taux sériques de potassium, en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou un diabète sucré. 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 l'utilisation concomitante est indiquée, elle doit s'effectuer avec prudence et sous surveillance fréquente des taux sériques de potassium (voir rubrique 4.4).

Médicaments associés à la survenue de torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre simultanément l'hydrochlorothiazide avec des médicaments associés à la survenue de torsades de pointes, p. ex. certains antiarythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments connus pour induire des torsades de pointes.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation concomitante d'IECA avec certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques peut causer une réduction supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique (à une dose de 3 g/jour)

L'administration chronique d'AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) peut diminuer l'effet antihypertenseur d'un IECA. Les AINS et les IECA exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie et ils peuvent induire une détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, notamment les patients âgés ou déshydratés.

Or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant une rougeur, des nausées, des étourdissements et une hypotension, pouvant s'avérer très sévères) ont été rapportées plus fréquemment après l'administration d'or injectable (par exemple, aurothiomalate de sodium) chez des patients recevant une thérapie par IECA.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent diminuer l'effet hypotenseur des IECA; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Autres antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces agents peut augmenter l'effet hypotenseur de l'association lisinopril/hydrochlorothiazide. L'utilisation concomitante avec du trinitrate de glycéryl et d'autres dérivés nitrés, ou d'autres vasodilatateurs, peut induire une réduction supplémentaire de la tension artérielle.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques ont suggéré que l'administration concomitante d'IECA et de médicaments antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut renforcer l'effet hypoglycémiant, et donc le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble plus probable au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Amphotéricine B (par voie parentérale), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotrophine (ACTH) ou laxatifs stimulants

L'hydrochlorothiazide peut causer un déséquilibre électrolytique, en particulier une hypokaliémie.

Sels de calcium

Une augmentation des taux sériques de calcium, résultant d'une réduction de l'excrétion, peut survenir en cas d'administration concomitante avec des diurétiques thiazides.

Glycosides cardiaques

Risque accru d'intoxication digitalique s'accompagnant d'une hypokaliémie induite par le thiazide.

Résines colestyramine et colestipol

Elles peuvent diminuer ou ralentir l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Les diurétiques sulfamides doivent donc se prendre au moins une heure avant ou quatre à six heures après ces médicaments.

Myorelaxants non dépolarisants (p. ex. chlorure de tubocurarine)

L'hydrochlorothiazide peut augmenter l'effet de ces médicaments.

Triméthoprime

L'administration concomitante d'IECA et de thiazides avec le triméthoprime augmente le risque d'hyperkaliémie.

Sotalol

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

Allopurinol

L'administration concomitante d'IECA et d'allopurinol augmente le risque d'atteinte rénale et peut induire un risque accru de leucopénie.

Ciclosporine

L'administration concomitante d'IECA et de ciclosporine augmente le risque d'atteinte rénale et d'hyperkaliémie.

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.

Lovastatine

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

Procaïnamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs

L'administration concomitante d'IECA peut induire un risque accru de leucopénie (voir rubrique 4.4).

Thrombolytiques et/ou bêtabloquants

Le lisinopril peut être utilisé en concomitance avec les thrombolytiques et les bêtabloquants.

Hémodialyse

L'association lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients nécessitant une dialyse, car une incidence élevée de réactions anaphylactoïdes a été rapportée chez des patients sous dialyse avec des membranes à haut débit et traités simultanément par un IECA. Cette association doit être évitée.

Médicaments augmentant le risque d'angio-oedème

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 le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

Co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole):

Les patients prenant un traitement concomitant par co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) peuvent présenter un risque accru d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques concernant le risque de tératogénicité consécutif à l'exposition aux IECA pendant le premier trimestre de la grossesse ne sont pas concluantes; il est néanmoins impossible d'exclure un risque faiblement accru. Sauf si l'on considère que la poursuite de la thérapie par l'IECA s'avère essentielle, les patientes planifiant une grossesse doivent passer à d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pour l'utilisation pendant la grossesse. Si l'on diagnostique une grossesse, il faut arrêter immédiatement le traitement par IECA et si nécessaire, il faut instaurer une thérapie alternative.

On sait que l'exposition aux IECA pendant les second et troisième trimestres induit une toxicité fœtale chez l'être humain (altération de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification du crâne) et une toxicité néonatale (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IECA à partir du second trimestre de la grossesse, on recommande d'effectuer un examen échographique de la fonction rénale et du crâne. Il faut surveiller étroitement les nouveau-nés dont la mère a pris des IECA, afin de détecter la survenue éventuelle d'une hypotension (voir également rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide:

L'expérience est limitée concernant l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. Les études réalisées chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Sur base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse peut altérer la perfusion fœto-placentaire et induire des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, des troubles de l'équilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gravidique ou la pré-éclampsie, en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, en l'absence d'un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez la femme enceinte, sauf dans les rares situations où l'utilisation d'un autre traitement s'avère impossible.

Allaitement

IECA:

Étant donné qu'on ne dispose d'aucune information concernant l'utilisation de l'association lisinopril/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement, cette association est déconseillée et il est préférable d'utiliser d'autres traitements dont le profil de sécurité est mieux établi pendant l'allaitement, en particulier si l'enfant allaité est un nouveau-né ou un prématuré.

Hydrochlorothiazide:

De faibles quantités d'hydrochlorothiazide sont excrétées dans le lait maternel humain.

L'administration de doses élevées de thiazides induisent une diurèse intense et peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de l'association lisinopril/hydrochlorothiazide est déconseillée pendant l'allaitement. Si l'on utilise l'association lisinopril/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement, maintenir les doses au niveau le plus faible possible.

Une hypersensibilité aux sulfamides, une hypokaliémie et un ictère nucléaire ont également été observés.

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

Tout comme avec les autres antihypertenseurs, les produits contenant l'association lisinopril/hydrochlorothiazide peuvent avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. En particulier au début du traitement ou en cas de modification de la dose, ainsi qu'en combinaison avec l'alcool. Ces effets dépendent toutefois de la sensibilité individuelle.

En cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, tenir compte du fait que des étourdissements ou une fatigue peuvent occasionnellement survenir.

4.8 Effets indésirables

Les études cliniques ont démontré que les effets indésirables de la préparation combinée sont les mêmes que ceux déjà rapportés du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide séparément.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés pendant le traitement par Co-Lisinopril EG avec les fréquences suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent: goutte.

Affections du système nerveux et psychiatriques

Fréquent: vertiges, qui, en général, diminuait par une réduction de la dose et nécessitait rarement l'arrêt du traitement; céphalée, fatigue

Peu fréquent: paresthésie, asthénie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: toux sèche et persistante, qui disparaissait après interruption du traitement

Affections cardiaques et vasculaires

Fréquent: hypotension, y compris hypotension orthostatique

Peu fréquent: palpitations, douleurs thoraciques, crampes et faiblesse musculaires

Affections gastro-intestinales

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: éruption

Rare: œdème angio-neurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: impuissance

Autres

Rare: un ensemble de symptômes parmi lesquels un ou plusieurs des suivants: fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie ou arthrite, test ANA positif; ESR accru, éosinophilie, leucocytose, éruption, photosensibilité ou d'autres symptômes dermatologiques

Valeurs des épreuves de laboratoire

Les fluctuations des valeurs de laboratoire ont rarement eu une signification clinique. Quelques cas isolés d'hyperglycémie, d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie ou d'hypokaliémie ont été signalés. Une augmentation des concentrations de cholestérol et de triglycérides dans le sang peut être observée lors du traitement par thiazides. Une augmentation légère du taux d'urée sanguine et de la créatinine sérique est d'habitude trouvée chez les patients sans antécédents d'insuffisance rénale. Lorsqu'une augmentation est observée, celle-ci disparaît généralement après l'arrêt du traitement. Une dépression de la moelle osseuse, qui se manifeste sous forme d'anémie et/ou de thrombocytopenie et/ou de leucopénie, a été rapportée. Une agranulocytose a été rarement rapportée, mais un rapport clair avec la préparation combinée n'a pas pu être constaté. Des baisses mineures des taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont fréquemment rapportées chez les patients souffrant d'hypertension, mais celles-ci avaient rarement une signification clinique sauf en cas de présence d'autres causes d'anémie. Des augmentations des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique ont rarement été observées, mais un rapport causal avec Co-Lisinopril EG n'a pas été constaté. Une anémie hémolytique a été signalée à de rares occasions.

Les effets indésirables rapportés des composants individuels:

Hydrochlorothiazide (fréquences indéterminées):

Infections et infestations: sialadénite

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 aplasique, anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition: anorexie, hyperglycémie, glucosurie, hyperuricémie, troubles de l'équilibre électrolytique (y compris hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hypomagnésémie), augmentations du cholestérol et des triglycérides, goutte.

Affections psychiatriques: agitation, dépression, troubles de sommeil

Affections du système nerveux: perte d'appétit, paresthésie, étourdissement

Affections oculaires: xanthopsie, vue trouble temporaire, myopie aiguë, épanchement choroidien et glaucome aigu à angle fermé

Affections de l'oreille et du labyrinthe: vertiges

Affections cardiaques: hypotension posturale, arythmies cardiaques

Affections vasculaires: angiite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: problèmes de respiration (y compris pneumonie et œdème pulmonaire)
Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4) (fréquence très rare)

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

Affections hépatobiliaires: jaunisse (jaunisse choléstatique intrahépatique)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: réactions de photosensibilité, éruption, réactions similaires au lupus érythémateux cutané, réactivation de 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

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).

Lisinopril et autres inhibiteurs de l'ECA

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: baisses du taux d'hémoglobine, baisses du taux d'hématocrite

Très rare: dépression de la moelle osseuse, 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 psychiatriques

Fréquent: étourdissements, céphalées, syncope

Peu fréquent: changements d'humeur, paresthésie, vertiges, troubles de gustation, troubles de sommeil

Rare: confusion mentale

Fréquence indéterminée: symptômes dépressifs

Affections cardiaques et vasculaires

Fréquent: effets orthostatiques (y compris hypotension)

Peu fréquent: infarctus du myocarde ou accident cérébrovasculaire, éventuellement secondaire à l'hypotension excessive chez les patients à risque élevé (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, phénomène de Raynaud

Fréquence indéterminée: bouffées vasomotrices

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: toux (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent: rhinite

Très rare: bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie éosinophile

Affections gastro-intestinales

Fréquent: diarrhée, vomissements

Peu fréquent: nausées, douleurs abdominales et indigestion

Rare: sécheresse buccale

Très rare: pancréatite, angio-œdème intestinal

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: élévation des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine

Très rare: hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique), ictère et défaillance hépatique (voir rubrique 4.4)

On a très rarement rapporté que chez certains patients, le développement indésirable d'une hépatite a évolué en une décompensation hépatique. Les patients traités par l'association lisinopril/hydrochlorothiazide présentant un ictère ou une élévation marquée des taux d'enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par cette association et faire l'objet d'une surveillance médicale adéquate.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: éruption, prurit

Rare: hypersensibilité/oedème angioneurotique: œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4), urticaire, alopecie, psoriasis

Très rare: diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme

Un ensemble de symptômes a été rapporté parmi lesquels un ou plusieurs des suivants: fièvre, vasculite, myalgie, arthralgie/arthritis, un anticorps antinucléaire positif (ANA), augmentation du taux de sédimentation des globules rouges (ESR), éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou d'autres symptômes dermatologiques peuvent se produire.

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: Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: fatigue, asthénie

Investigations

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

Rare: augmentations de la bilirubine sérique, hyponatrémie

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 :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance –
Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'informations spécifiques concernant le traitement du surdosage par lisinopril/hydrochlorothiazide. Le traitement est une thérapie symptomatique et de soutien. L'utilisation du médicament doit être immédiatement arrêtée et le patient méticuleusement observé. Les mesures thérapeutiques dépendent de la nature et de la gravité des plaintes. Des mesures doivent être prises afin d'éviter l'absorption et d'accélérer l'élimination. Les mesures conseillées comprennent l'induction de vomissements et/ou le lavage gastrique, si l'ingestion est

récente, alors que la déshydratation, les déséquilibres électrolytiques et l'hypotension doivent être traitées à l'aide des procédures établies.

Lisinopril

Il existe peu d'informations concernant le surdosage chez l'homme. Les symptômes associés au surdosage par inhibiteurs de l'ECA peuvent être hypotension, collapsus de la circulation sanguine, déséquilibre électrolytique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, vertiges, angoisse et toux.

Le traitement conseillé pour un surdosage comprend une perfusion intraveineuse d'une solution physiologique normale. Si une hypotension se produit, le patient sera mis en position choc. Si disponible, un traitement sous forme d'une perfusion d'angiotensine II et/ou de catécholamines intraveineuses peut également être pris en considération. En cas d'ingestion récente, des mesures doivent être prises afin d'éliminer le lisinopril (par ex. émèse, lavage gastrique, administration d'absorbants et de sulfate sodique). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). Un traitement par pacemaker est indiqué pour une bradycardie résistant à la thérapie. Les signes vitaux, les électrolytes sériques et les concentrations de créatinine doivent être régulièrement contrôlés.

Hydrochlorothiazide

Les symptômes de surdosage avec l'hydrochlorothiazide sont les suivants: diurèse accrue, diminution de la conscience (y compris le coma), convulsions, parésie, arythmies cardiaques et insuffisance rénale. La bradycardie ou les réactions vagales extensives doivent être traitées par l'administration d'atropine. Si des digitaliques ont également été administrés, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: inhibiteur de l'ECA (ECA: Enzyme de conversion de l'angiotensine) et diurétique du type thiazide, code ATC: C09B A03.

Mécanisme d'action: Les deux composants, l'inhibiteur de l'ECA et le diurétique, ont des mécanismes d'actions complémentaires et exercent un effet antihypertenseur additif. L'ECA catalyse la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, qui a un effet vasoconstrictif puissant et stimule la sécrétion de l'aldostérone. L'effet antihypertenseur de Lisinopril est principalement basé sur la pression du système rénine-angiotensine-aldostérone et une réduction de la concentration plasmatique de l'angiotensine II et de l'aldostérone. Le lisinopril a un effet antihypertenseur même chez les patients présentant une hypertension avec rénine basse. L'ECA est identique à la kininase II, enzyme qui dégrade la bradykinine. Le rôle joué par l'augmentation des taux de bradykinine (un vasodilatateur puissant) dans les effets thérapeutiques du lisinopril n'est pas encore élucidé.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique du type thiazide et un agent antihypertenseur qui augmente l'activité rénine plasmatique. L'hydrochlorothiazide affecte au niveau du rein le mécanisme tubulaire distal de réabsorption des électrolytes et augmente l'excrétion de sodium, de chlore, de potassium, de magnésium, de bicarbonates et d'eau. L'excrétion du calcium peut être diminuée. L'administration concomitante de lisinopril et d'hydrochlorothiazide entraîne une baisse plus importante de la pression sanguine que la monothérapie. Le lisinopril réduit généralement la perte de potassium associée à l'hydrochlorothiazide.

Les effets de la combinaison posologique fixe de lisinopril et d'hydrochlorothiazide sur la mortalité et la morbidité cardiovasculaire ne sont pas connus à l'heure actuelle.

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 avec l'administration séparée de chacun des composants actifs.

Absorption

Lisinopril: Environ 25% avec variabilité inter-patient de 6-60% sur tous les dosages testés (5-80 mg). L'absorption de lisinopril n'est pas influencée par la nourriture. Le pic de concentration sérique est atteint après 6-8 heures. Un effet sur la pression artérielle a été observé après 1-2 heures. L'effet maximal est atteint après 6 heures et dure au minimum 24 heures.

Hydrochlorothiazide: L'effet diurétique est observé dans les 2 heures. L'effet maximal est atteint après 4 heures. L'effet cliniquement observable dure 6-12 heures.

Distribution

Liaison aux protéines: le lisinopril n'est pas lié aux protéines plasmatiques sauf à l'ECA.
Une réduction du volume de distribution peut mener à une concentration plasmatique plus élevée chez les patients plus âgés que chez les patients plus jeunes.

Temps de demi-vie

Lisinopril: après de multiples dosages - 12 heures. Hydrochlorothiazide 5½ - 15 heures.

Biotransformation/élimination

Les deux composants actifs sont excrétés par voie rénale de manière inchangée. Environ 60% de l'hydrochlorothiazide administrée par voie orale sont excrétés dans les 24 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors des études sur l'animal, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent des effets indésirables au stade plus avancé du développement fœtal, entraînant ainsi la mort du fœtus et des effets congénitaux, plus particulièrement au niveau crânien. Une toxicité fœtale, une croissance intra-utérine retardée et un canal artériel persistant ont également été rapportés. Ces anomalies de développement sont probablement dues en partie à l'action directe des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine fœtal et en partie à l'ischémie par suite d'une hypotension chez la mère et de baisses de l'apport sanguin fœtoplacentaire ainsi que de l'apport en oxygène/agents nutritifs au fœtus (voir 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate d'hydrogène de calcium dihydraté (E341)
Stéarate de magnésium (E470b)
Amidon de maïs
Mannitol (E421)
Silice colloïdale anhydre (E551)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg: 5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg

Plaquettes en PVC/PVDC/aluminium dans un emballage cartonné; 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 200, 250, 400, 500 et 1000 comprimés par emballage.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Co-Lisinopril EG 20/12,5 mg comprimés: BE261161

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de renouvellement de l'autorisation: 24/12/2008.

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 01/2022
Date de mise à jour du texte: 01/2022