

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Co-Lisinopril Sandoz 10 mg/12,5 mg comprimés

Co-Lisinopril Sandoz 20 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de lisinopril (comme dihydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril (comme dihydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Le comprimé est rond, biconvexe, de couleur rose, munis d'une barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle :

- après stabilisation appropriée du patient selon un schéma dans lequel chacune des substances actives est administrée séparément
- chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par le lisinopril seul

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le choix d'une posologie anti-hypertensive appropriée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide dépendra de l'examen clinique du patient.

L'administration d'une association fixe de lisinopril et d'hydrochlorothiazide est généralement recommandée après titrage de la dose par les composants individuels.

Lorsque cela est cliniquement approprié, un passage direct de la monothérapie à une association fixe peut être envisagé.

Des comprimés de 10 mg/12,5 mg pourront être administrés chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par 10 mg de lisinopril seul (voir rubrique 4.4).

Des comprimés de 20 mg/12,5 mg pourront être administrés chez les patients dont la tension artérielle n'est pas adéquatement contrôlée par avec 20 mg de lisinopril seul (voir rubrique 4.4).

Il est recommandé de ne pas excéder la dose journalière maximum de 40 mg de lisinopril/25 mg d'hydrochlorothiazide.

Comme tous les autres médicaments pris une fois par jour, les comprimés doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour.

Insuffisance rénale

L'association lisinopril/hydrochlorothiazide est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min). Chez les patients avec une clairance de la créatinine entre 30 et 80 ml/min, elle devra être utilisée uniquement après le titrage des composants individuels.

La posologie initiale de lisinopril comme monothérapie recommandée chez ces patients est de 5-10 mg (voir rubrique 4.4).

Patients traités par diurétiques

Une hypotension symptomatique pourrait survenir à l'instauration du traitement, ce phénomène étant plus probable chez les patients qui présentent une déplétion volémique ou sodée à cause du traitement diurétique.

Les diurétiques doivent être interrompus 2 à 3 jours avant de commencer le Co-Lisinopril Sandoz en comprimés. Si ce n'est pas possible, le traitement doit débiter avec une dose de 2,5 mg de lisinopril seul. La fonction rénale et le potassium sérique doivent être surveillés. La posologie ultérieure du lisinopril doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle. Si nécessaire, le traitement diurétique peut être repris (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

Dès lors, l'utilisation chez les enfants n'est pas recommandée.

Patients âgés

Les études cliniques portant sur la combinaison de lisinopril et d'hydrochlorothiazide n'ont pas montré que l'âge est associé à des modifications quelconques de l'efficacité ou de la tolérance. Cependant, chez les patients âgés, la fonction rénale est plus susceptible d'être altérée, et il faudra adapter la dose, le cas échéant. Chez les patients âgés, la dose doit être ajustée prudemment (titration des composants individuels). Voir la rubrique ci-dessus, paragraphe « Insuffisance rénale ».

Mode d'administration

Voie orale

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou à d'autres médicaments dérivés des sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Antécédent d'angio-œdème lié à un précédent traitement par un IEC
- Angio-œdème héréditaire ou idiopathique
- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min)
- Anurie
- Insuffisance hépatique sévère
- L'utilisation concomitante de Co-Lisinopril Sandoz et de médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré ou une insuffisance rénale (DFG < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).
- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Co-Lisinopril Sandoz 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

L'hypotension symptomatique s'observe rarement chez les patients hypertendus ne présentant pas de complications, mais elle est plus susceptible de se produire si le patient présente une déplétion volumique, p.ex. suite à un traitement par diurétiques, une restriction des apports alimentaires de sel, une dialyse, des diarrhées ou des vomissements, s'il souffre d'une hypertension rénine-dépendante sévère (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez ces patients, un dosage régulier des électrolytes sériques doit être pratiqué à intervalles appropriés.

Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, l'instauration du traitement et les adaptations posologiques feront l'objet d'une surveillance médicale étroite.

Il faudra prêter une attention toute particulière aux patients présentant des cardiopathies ischémiques ou des maladies cérébrovasculaires ischémiques, étant donné qu'une chute excessive de la tension artérielle pourrait entraîner un infarctus myocardique ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient sera placé en décubitus dorsal et, si nécessaire, on lui administrera une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Une réponse hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après le rétablissement du volume sanguin efficace et de la tension artérielle, la réinstauration du traitement à une posologie moindre peut être envisagée, ou chacun des constituants peut être administré seul.

Chez certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque, dont la tension artérielle est normale ou basse, une baisse supplémentaire de la tension artérielle systémique peut survenir avec le lisinopril. Cet effet est prévisible et n'est habituellement pas un motif d'interruption du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, il peut être nécessaire de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide.

Sténose valvulaire aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme c'est le cas avec d'autres IEC, le lisinopril doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une sténose valvulaire mitrale et d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche, comme une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

Insuffisance rénale

Il se peut que les thiazides ne soient pas des diurétiques appropriés pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, et ils sont inefficaces si la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min (ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée à sévère).

Lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 80 ml/min), sauf si la titration des composants individuels a montré que les doses présentes dans le comprimé combiné sont nécessaires.

Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'hypotension survenant après l'initiation du traitement par IEC peut entraîner un certain degré supplémentaire de détérioration de la fonction rénale. On a rapporté une insuffisance rénale aiguë, habituellement réversible, dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale des artères rénales ou une sténose de l'artère d'un rein unique, ayant été traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, on a observé des élévations de l'urée et de la créatinine sérique, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Ceci est particulièrement susceptible de se produire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension rénovasculaire coexistante, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement sera débuté sous surveillance médicale étroite, avec des doses faibles et une titration prudente de la dose. Étant donné que le traitement par diurétiques peut contribuer à l'apparition des phénomènes décrits ci-dessus, la fonction rénale devra être surveillée durant les premières semaines du traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide.

Certains patients hypertendus ne présentant aucune maladie rénale préexistante ont développé des élévations généralement mineures et transitoires de l'urée et de la créatinine sérique lorsque le lisinopril était administré en même temps qu'un diurétique.

Ceci est plus susceptible de se produire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale préexistante. Il peut être nécessaire de réduire la dose et/ou d'arrêter le diurétique et/ou le lisinopril.

Traitement préalable par diurétiques

Le traitement par diurétiques doit être arrêté 2-3 jours avant l'instauration du traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide. Si ce n'est pas possible, le traitement sera débuté au moyen de lisinopril seul, à une dose de 5 mg.

Transplantation rénale

Ce médicament ne doit pas être utilisé compte tenu de l'absence d'expérience chez des patients ayant récemment subi une transplantation rénale.

Réactions anaphylactoïdes chez des patients hémodialysés

L'utilisation de lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients nécessitant une dialyse suite à une insuffisance rénale.

On a rapporté des réactions anaphylactoïdes chez des patients hémodialysés à l'aide de certaines procédures (p.ex. à l'aide de membranes à haut débit AN 69 et au cours de l'aphérèse des LDL (lipoprotéines de faible densité) avec du sulfate de dextran) et traités concomitamment par un IEC. Chez ces patients, il faut envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes liées à une aphérèse des LDL (lipoprotéines de faible densité)

Dans de rares cas, des patients traités par IEC au cours d'une aphérèse des LDL (lipoprotéines de faible densité) avec du sulfate de dextran ont présenté des réactions anaphylactiques potentiellement mortelles. Ces symptômes peuvent être évités par l'arrêt temporaire du traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Insuffisance hépatique

Les thiazides doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, étant donné que des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter un coma hépatique (voir rubrique 4.3). Les IEC ont rarement été associés à un syndrome débutant par un ictère cholestatique ou une hépatite et évoluant vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients traités par lisinopril/hydrochlorothiazide, qui développent un ictère ou présentent des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent interrompre le traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide et bénéficier d'un suivi médical adéquat.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients subissant une chirurgie majeure ou au cours d'une anesthésie avec des médicaments provoquant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas d'hypotension jugée due à ce mécanisme, celle-ci peut être corrigée par une expansion volumique.

Effets métaboliques et endocriniens

Un traitement par IEC et thiazides peut affecter la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie des antidiabétiques, y compris l'insuline. Chez les diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, la glycémie doit être surveillée attentivement au cours du premier mois de traitement par un IEC. Un diabète sucré latent peut devenir manifeste au cours d'un traitement par thiazides.

Des élévations du cholestérol et des triglycérides peuvent être associées à un traitement par diurétiques thiazidiques.

Un traitement par thiazides peut précipiter une hyperuricémie et/ou la goutte chez certains patients. Cependant, le lisinopril peut augmenter l'acide urique urinaire et dès lors atténuer l'effet hyperuricémiant de l'hydrochlorothiazide.

Déséquilibre électrolytique

Comme chez tout patient traité par diurétiques, on procèdera à un dosage régulier des électrolytes sériques à intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont : sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements. Une hyponatrémie de dilution peut survenir par temps chaud, chez les patients souffrant d'œdèmes. Le déficit en chlorure est généralement léger, et il ne nécessite aucun traitement. Il est apparu que les thiazides augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut provoquer une hypomagnésémie.

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion urinaire de calcium et provoquer une légère élévation intermittente du calcium sérique. Une hypercalcémie marquée pourrait être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les thiazides doivent être arrêtés avant la réalisation de tests de la fonction parathyroïdienne.

Hyperkaliémie

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, atteints de diabète sucré et/ou prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), des diurétiques épargneurs de potassium (p. ex., spironolactone, triamterène ou amiloride) ou d'autres médicaments associés à une augmentation du taux de potassium sérique (p. ex., de l'héparine, du triméthoprim ou du cotrimoxazole (association triméthoprim/sulfaméthoxazole et en particulier des antagonistes de l'aldostérone ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), une hyperkaliémie peut survenir. Si l'utilisation concomitante des médicaments cités ci-dessus est jugée appropriée, ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients recevant des IEC, et la kaliémie et la fonction rénale doivent être régulièrement surveillées (voir rubrique 4.5).

Patients diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou par insuline, le contrôle glycémique doit être étroitement surveillé au cours du premier mois de traitement par un IEC (voir rubrique 4.5).

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 peu fréquemment chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le lisinopril. Ce phénomène peut survenir à tout moment du traitement. Dans ces cas, le lisinopril sera immédiatement arrêté et un traitement approprié et une surveillance seront instaurés de manière à s'assurer de la résolution complète des symptômes avant d'autoriser la sortie du patient. Même si le gonflement se limite à la langue, sans détresse respiratoire, une observation prolongée des patients peut s'avérer nécessaire, étant donné que le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut être insuffisant.

Dans de très rares cas, on a rapporté une issue fatale à la suite d'un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue. Les patients présentant une atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx sont prédisposés à présenter une obstruction des voies respiratoires, surtout s'ils ont des antécédents d'interventions au niveau des voies respiratoires. Dans ces cas, il faut rapidement administrer un traitement d'urgence, qui peut inclure l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la perméabilité

des voies respiratoires. Le patient doit être gardé sous surveillance médicale étroite jusqu'à la résolution complète et prolongée des symptômes.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine entraînent un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients de race noire par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à un traitement par IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème s'ils sont traités par un IEC (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 Co-Lisinopril Sandoz. Le traitement par Co-Lisinopril Sandoz 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 accru chez les patients traités conjointement par IEC et par activateur tissulaire du plasminogène (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités par thiazides, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir, qu'il y ait ou non un antécédent d'allergie ou d'asthme bronchique. On a rapporté une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé lors de l'utilisation de thiazides.

Désensibilisation

Les patients traités par IEC au cours d'un traitement de désensibilisation (p.ex. venin d'hyménoptères) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Ces réactions ont pu être évitées chez ces mêmes patients lorsque les IEC ont été temporairement interrompus, mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle d'IEC.

Neutropénie/agranulocytose

On a rapporté une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie chez des patients traités par IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez les patients ayant une fonction rénale normale, sans autre facteur de complication. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt du traitement par IEC. Le lisinopril doit être utilisé avec une prudence extrême chez les patients souffrant d'une collagénose, en cas de traitement par immunosuppresseurs, par allopurinol ou procainamide, ou en cas de combinaison de plusieurs de ces facteurs, en particulier s'il y a une altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à une antibiothérapie intensive. En cas d'utilisation de lisinopril chez ces patients, une surveillance régulière de la numération des globules blancs est recommandée et les patients doivent être avertis de rapporter tout signe d'infection.

Race

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine provoquent un taux plus élevé d'angio-œdème chez les patients de race noire par rapport aux autres patients.

Comme c'est le cas avec d'autres IEC, le lisinopril peut être moins efficace sur le plan de la diminution tensionnelle chez les patients de race noire par rapport aux autres patients, potentiellement en raison d'une prévalence plus élevée de situations où la rénine est basse dans la population hypertendue de race noire.

Toux

Une toux a été rapportée lors de l'utilisation d'IEC. Cette toux se caractérise par sa nature non productive et persistante, et elle disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Lithium

L'association d'IEC et de lithium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Test antidopage

L'hydrochlorothiazide présent dans ce médicament pourrait donner un résultat positif aux tests antidopage.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être initiés durant la grossesse. A moins que la poursuite du traitement par IEC ne soit jugée essentielle, les patientes envisageant une grossesse doivent recevoir d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Lorsque la grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être interrompu immédiatement et, le cas échéant, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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

Il a été prouvé que l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène augmentait le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et de diminution de la fonction rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë). Le double blocage du SRAA, entraîné par l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène n'est donc par conséquent pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Si un traitement par double blocage est considéré comme étant absolument nécessaire, son recours ne pourra se faire que sous la surveillance médicale étroite d'un spécialiste. Il conviendra également de réaliser des contrôles fréquents pour surveiller la fonction rénale, la quantité d'électrolytes dans le sang et la tension artérielle.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

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

Les sulfonamides ou leurs dérivés peuvent provoquer une réaction idiosyncrasique qui peut conduire à un épanchement choroïdien avec anomalie du champ visuel, à une myopie transitoire aiguë et à un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes incluent l'apparition brutale d'une diminution de l'acuité visuelle ou de douleurs oculaires et surviennent typiquement dans les heures ou les semaines suivant l'initiation du médicament. Non traité, un glaucome aigu à angle fermé peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement principal repose sur l'arrêt de l'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il se peut qu'il faille envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire ne peut être contrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure un antécédent d'allergie aux sulfamides ou aux pénicillines.

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).

Toxicité respiratoire aiguë

De très rares cas graves de toxicité respiratoire aiguë, notamment le 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 Sandoz 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

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

L'utilisation concomitante d'IEC avec des inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (p. ex., racécadotril), des inhibiteurs de la mTOR (Mammalian target of rapamycin) (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), la vildagliptine ou un activateur tissulaire du plasminogène peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Lithium

On a rapporté des élévations réversibles des concentrations sériques de lithium et une toxicité lors d'une administration concomitante de lithium et d'IEC. Les diurétiques et les IEC réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui implique un risque élevé de toxicité du lithium. L'association de lisinopril et d'hydrochlorothiazide avec du lithium est dès lors déconseillée, et une surveillance attentive des taux sériques de lithium doit être pratiquée si l'association s'avère nécessaire (voir rubrique 4.4).

Suppléments de potassium, diurétiques d'épargne potassique ou substituts du sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter les taux sériques de potassium

La perte potassique induite par les diurétiques thiazidiques est généralement atténuée par l'effet d'épargne potassique du lisinopril. Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par lisinopril/hydrochlorothiazide. Les diurétiques épargneurs de potassium (p. ex. spironolactone, triamtérène ou amiloride), les suppléments potassiques ou les substituts de sel contenant du potassium peuvent entraîner des augmentations significatives de la kaliémie en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou un diabète. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de lisinopril avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprim et le cotrimoxazole (triméthoprim/sulfaméthoxazole) car le triméthoprim agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de lisinopril/hydrochlorothiazide 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 (voir rubrique 4.4).

Médicaments induisant des torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de médicaments induisant des torsades de pointes, comme certains anti-arythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments connus pour induire des torsades de pointes doit être utilisée avec prudence.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

L'utilisation concomitante de certains anesthésiques, antidépresseurs tricycliques et antipsychotiques avec des IEC peut entraîner une diminution supplémentaire de la tension artérielle (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'acide acétylsalicylique

L'administration chronique d'AINS (incluant les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) peut réduire l'effet antihypertenseur d'un IEC. Les AINS et les IEC peuvent exercer un effet additif sur la détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont habituellement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme les sujets âgés ou déshydratés.

Sels d'or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant rougeurs, 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 traités par IEC.

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

Les thiazides peuvent diminuer la réponse artérielle à la noradrénaline, mais pas au point d'empêcher l'efficacité thérapeutique de l'anti-hypotenseur.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), avec la prise d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène

Les résultats obtenus lors d'essais cliniques ont indiqué que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), entraîné par l'utilisation concomitante d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène, était lié à une fréquence accrue d'événements indésirables comme l'hypotension, l'hyperkaliémie et la diminution de la fonction rénale (y compris l'insuffisance rénale aiguë), par rapport à lorsqu'un médicament bloquant le SRAA est utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Autres antihypertenseurs

L'utilisation concomitante de ces médicaments peut majorer l'effet hypotenseur de lisinopril/hydrochlorothiazide.

L'utilisation concomitante de trinitrate de glycéryle et d'autres dérivés nitrés, ou d'autres vasodilatateurs, peut entraîner une baisse supplémentaire de la tension artérielle.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques indiquent que l'administration concomitante d'IEC et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut induire un effet hypoglycémiant accru avec un risque d'hypoglycémie. Ce phénomène est plus susceptible de se produire au cours des premières semaines du traitement combiné et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le traitement avec un diurétique thiazidique peut altérer la tolérance au glucose. D'autres médicaments antidiabétiques, notamment les besoins en insuline chez les patients diabétiques, peuvent être augmentés, diminués ou inchangés.

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

Autres diurétiques kaliurétiques, amphotéricine B (par voie parentérale), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotropine (ACTH) ou laxatifs stimulants

L'hydrochlorothiazide peut intensifier le déséquilibre électrolytique, en particulier l'hypokaliémie. On peut s'attendre à ce que l'effet kaliurétique de l'hydrochlorothiazide soit potentialisé par les médicaments associés à une diminution du taux de potassium sérique (p. ex., autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, amphotéricine, carbenoxolone, dérivés de l'acide salicylique).

L'hypokaliémie peut survenir lors de l'utilisation concomitante avec des stéroïdes ou avec l'hormone corticotrope (ACTH).

Sels calciques/vitamine D

Des augmentations des taux de calcium sérique dues à une excrétion diminuée peuvent se produire lors de l'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques. En cas de prescription de suppléments de calcium ou de vitamine D, les taux de calcium sériques doivent être surveillés et la posologie ajustée en conséquence.

Glycosides cardiaques

On note un risque accru de toxicité digitalique, associée à l'hypokaliémie induite par les thiazides (p. ex., augmentation de l'irritabilité ventriculaire).

Cholestyramine et colestipol

Ces agents peuvent retarder ou réduire l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Dès lors, les diurétiques de type sulfamide doivent être administrés au moins 1 heure avant ou 4-6 heures après la prise de ces médicaments.

Relaxants musculaires non dépolarisants (p.ex. chlorure de tubocurarine)

L'effet de ces médicaments peut être potentialisé par l'hydrochlorothiazide.

Sotalol

Une hypokaliémie induite par un traitement thiazidique peut accroître le risque d'arythmies induites par le sotalol.

Autre traitement concomitant

Les thiazides peuvent augmenter le risque d'événement indésirables causés par l'amantadine.

La prise simultanée d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques peut entraîner une aggravation de l'hypotension orthostatique.

Allopurinol

L'administration concomitante d'IEC et d'allopurinol augmente le risque de lésions rénales et peut entraîner un risque accru de leucopénie.

Ciclosporine

L'administration concomitante d'IEC et de ciclosporine augmente le risque de lésions rénales et d'hyperkaliémie. Une surveillance de la kaliémie est recommandée.

Le risque d'hyperuricémie et de complications de type goutte peut être majoré en cas d'administration concomitante avec la ciclosporine

Héparine

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

Lovastatine

Une administration concomitante d'inhibiteurs ECA et de lovastatine accroît le risque d'hyperkaliémie.

Cytostatiques, immunosuppresseurs, procainamide

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

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion rénale des agents cytotoxiques (p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les produits contenant l'association lisinopril/hydrochlorothiazide peuvent avoir une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.7).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

IEC

L'utilisation d'IEC n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'IEC est contre-indiquée durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4)

Les preuves épidémiologiques relatives au risque de tératogénicité après une exposition aux IEC au cours du premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer des conclusions ; cependant, on ne peut exclure une faible augmentation du risque. A moins que la poursuite du traitement par IEC ne soit jugée essentielle, les patientes qui envisagent une grossesse doivent recevoir d'autres traitements antihypertenseurs dont le profil de sécurité pendant la grossesse est établi. Si une grossesse est diagnostiquée, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et, si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré. On sait que l'exposition aux IEC au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne une fœtotoxicité humaine (diminution 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 aux IEC à partir du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de pratiquer une échographie afin de vérifier la fonction rénale et le crâne. Les nouveau-nés dont la mère a été traitée par IEC doivent être étroitement surveillés à la recherche d'une hypotension (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

On dispose d'une expérience limitée avec l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes. L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur la base du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion fœto-placentaire et provoquer des effets fœtaux et néonataux tels qu'ictère, troubles de l'équilibre électrolytique et thrombocytopénie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour les œdèmes gestationnels, l'hypertension gravidique ou la pré-éclampsie, en raison du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas d'hypertension essentielle chez les femmes enceintes, excepté dans de rares situations où aucun autre traitement ne peut être utilisé.

Allaitement

IEC

Comme on ne dispose d'aucune information relative à l'utilisation de lisinopril/hydrochlorothiazide pendant l'allaitement, lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas recommandé et il est préférable d'utiliser des traitements alternatifs dont les profils de sécurité pendant l'allaitement sont mieux établis, particulièrement lors de l'allaitement de nouveau-nés ou de prématurés.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait humain. À des doses élevées, les thiazides provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée pendant l'allaitement. Si lisinopril/hydrochlorothiazide est utilisé pendant l'allaitement, il faut utiliser la dose la plus faible possible.

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

Comme c'est le cas avec d'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. Ceci est particulièrement le cas au début du traitement ou en cas

de modification de la dose, ainsi qu'en cas d'association avec de l'alcool, mais ces effets dépendent de la sensibilité individuelle des patients. Lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines, il faut garder en tête que des étourdissements ou de la fatigue peuvent occasionnellement survenir.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés durant un traitement par lisinopril et/ou hydrochlorothiazide, selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

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 la toux, les étourdissements, l'hypotension et les maux de tête, qui peuvent survenir chez 1 à 10 % des patients traités. Dans les études cliniques, les effets indésirables étaient habituellement légers et transitoires, et n'ont le plus souvent pas nécessité l'arrêt du traitement.

Lisinopril

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Diminutions de l'hémoglobine, diminutions de l'hématocrite.
Très rare	Dépression médullaire osseuse, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique/anaphylactoïde
Affections endocriniennes	
Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Modifications de l'humeur
Rare	Confusion mentale
Fréquence indéterminée	Symptômes dépressifs, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent	Étourdissements, céphalées, syncope
Peu fréquent	Paresthésies, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil
Rare	Troubles olfactifs
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Infarctus myocardique ou accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive

	chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	Effets orthostatiques (incluant hypotension orthostatique)
Peu fréquent	Syndrome 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/poumon éosinophile
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales et indigestion
Rare	Bouche sèche
Très rare	Pancréatite, angio-œdème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Elévations des enzymes hépatiques et de la bilirubine.
Très rare	Hépatite, qu'elle soit hépatocellulaire ou cholestatique, ictère et défaillance hépatique (voir rubrique 4.4)*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption, prurit
Rare	Hypersensibilité/ angio-œdème: angio-œdème du visage, 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 polymorphe, pseudo-lymphome cutané**
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysfonction rénale
Rare	Urémie, défaillance rénale aiguë
Très rare	Oligurie/anurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance
Rare	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, fatigue
Investigations	
Peu fréquent	Elévations de l'urée, élévations de la créatinine sérique, hyperkaliémie

Rare	Hyponatrémie
------	--------------

* Très rarement, on a rapporté que, chez certains patients, le développement indésirable d'une hépatite a évolué vers une insuffisance hépatique. Les patients recevant l'association lisinopril/hydrochlorothiazide qui développent un ictère ou une augmentation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter l'association lisinopril/hydrochlorothiazide et bénéficier du suivi médical approprié.

** Un ensemble de symptômes a été rapporté, pouvant inclure un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vasculite, myalgies, arthralgies/arthritis, présence d'anticorps antinucléaires (AAN), élévation de la vitesse de sédimentation (VS), éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques.

Hydrochlorothiazide

Infections et infestations	Fréquence indéterminée	Sialadénite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	Fréquence indéterminée	cancer de la peau non mélanome (carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde)*
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucopénie, neutropénie/agranulocytose, thrombocytopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Anorexie, hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (incluant hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hypomagnésémie), élévations du cholestérol et des triglycérides, goutte
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Agitation, dépression, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Perte d'appétit, paresthésies, étourdissements
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Xanthopsie, vision brouillée transitoire, épanchement choroidien, myopie aiguë, glaucome aigu à angle fermé
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquence indéterminée	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée	Angéite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Détresse respiratoire (incluant pneumopathie inflammatoire et œdème pulmonaire)
	Très rare	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée	Irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Ictère (ictère cholestatique intrahépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Réactions de photosensibilité, éruption, lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux disséminé, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, urticaire, réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée	Dysfonction rénale, néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée	Fièvre, faiblesse

* 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).

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, www.afmmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmmps.be.

4.9 Surdosage

On dispose de données limitées relatives à des cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes associés au surdosage d'IEC peuvent inclure : hypotension, choc circulatoire, troubles électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Le traitement recommandé d'un surdosage consiste en une perfusion intraveineuse de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal. Si elle s'avère possible, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie intraveineuse peut également être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à éliminer le lisinopril doivent être prises (p.ex. vomissements, lavage gastrique, administration d'agents absorbants et de sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). La pose d'un stimulateur cardiaque est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des paramètres vitaux, des électrolytes sériques et du taux de créatinine devra être effectué fréquemment.

Les symptômes additionnels d'un surdosage d'hydrochlorothiazide incluent : augmentation de la diurèse, diminution du niveau de conscience (y compris coma), convulsions, parésie, arythmies cardiaques et insuffisance rénale.

La bradycardie ou les réactions vagues étendues doivent être traitées par l'administration d'atropine. En cas d'administration concomitante de digitale, l'hypokaliémie peut accentuer les arythmies cardiaques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents agissant sur le système de rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'ECA, associations, inhibiteurs de l'ECA et diurétiques, code ATC : C09BA03.

Lisinopril/hydrochlorothiazide est une association de lisinopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et d'hydrochlorothiazide, un diurétique. Les deux substances ont des modes d'action complémentaires et elles exercent un effet antihypertenseur additif.

Lisinopril

Mécanisme d'action

Le lisinopril est un inhibiteur de la peptidyl-dipeptidase. Il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui catalyse la conversion d'angiotensine I en angiotensine II, un peptide vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone dans le cortex surrénalien. L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution des concentrations d'angiotensine II dans le plasma, ce qui entraîne une diminution de l'activité vasopressive et une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Ce dernier phénomène peut entraîner une augmentation de la concentration de potassium sérique.

Effets pharmacodynamiques

Bien que le mécanisme par lequel le lisinopril abaisse la tension artérielle semble essentiellement basé sur l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, le lisinopril a également un effet antihypertenseur chez les patients présentant une hypertension à rénine basse. L'ECA est identique à une kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine. La bradykinine est un peptide vasodépresseur potentiel, et on n'a pas encore élucidé dans quelle mesure une élévation du taux de bradykinine joue un rôle dans les effets thérapeutiques du lisinopril.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux importantes études randomisées contrôlées, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) et VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), ont permis d'examiner le recours à l'association d'un IEC avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II).

L'étude ONTARGET a été menée chez des patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, ou bien de diabète de type 2, accompagnés de signes d'atteinte des organes cibles. L'étude VA NEPHRON-D a, quant à elle, été menée auprès de patients souffrant de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique.

Ces études n'ont montré aucun effet positif significatif sur les troubles rénaux et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, tandis qu'un risque accru d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension a été observé par rapport au traitement en monothérapie. Compte tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques similaires, ces résultats étaient également pertinents pour les autres IEC et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) ne doivent pas être utilisés en concomitance chez les patients souffrant de néphropathie diabétique.

L'étude ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) est une étude qui a été réalisée pour tester les avantages découlant de l'ajout de l'aliskirène à un traitement standard à base d'un IEC ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, chez les patients souffrant de diabète de type 2 et d'une maladie rénale chronique, d'une maladie cardiovasculaire, ou les deux. L'étude a pris fin de manière anticipée, étant donné que les patients étaient plus à même de présenter des effets indésirables. Des cas de décès d'origine cardiovasculaire et des ictus sont survenus plus fréquemment au sein du groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo. De même, des événements indésirables, dont des événements indésirables graves (hyperkaliémie, hypotension et dysfonctionnement rénal) ont été observés plus fréquemment dans le groupe prenant de l'aliskirène, qu'au sein du groupe traité par placebo.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un médicament antihypertenseur. Il agit sur le mécanisme tubulaire distal de réabsorption des électrolytes et augmente l'excrétion de sodium et de chlorure dans des proportions environ identiques. La perte de sodium peut être suivie d'une perte de potassium et d'hydrogénocarbonate sodique. Le mode d'action antihypertenseur des thiazides est inconnu.

Effets pharmacodynamiques

Les thiazides n'influencent habituellement pas la tension artérielle normale.

En cas d'association avec d'autres antihypertenseurs, une chute supplémentaire de la tension artérielle peut survenir.

Le lisinopril atténue normalement la perte en potassium lorsqu'il est associé à l'hydrochlorothiazide.

Efficacité et sécurité cliniques

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 ($\sim 25\,000$ mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée ($\sim 100\,000$ mg) (voir aussi rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'association médicamenteuse est bioéquivalente avec une administration séparée de chacune des substances actives.

Absorption

Lisinopril : Approximativement 25% avec une variabilité inter-individuelle (6-60%) pour toutes les doses testées (5-80 mg). L'absorption de lisinopril n'est pas influencée par la prise de nourriture. La concentration sérique maximum est atteinte après 6-8 heures. Un effet sur la pression artérielle est observé après 1-2 heures. L'effet est maximal après 6 heures et dure au moins 24 heures.

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

Distribution

Fixation protéique : Le lisinopril n'est pas fixé aux protéines plasmatiques autres que l'ECA. Le faible volume de distribution chez les personnes âgées peut entraîner une concentration plasmatique plus élevée que chez les patients plus jeunes.

Biotransformation/élimination

Ces deux substances actives sont éliminées sous forme inchangée par les reins. Environ 60% de l'hydrochlorothiazide administrée par voie orale est éliminée dans les 24 heures.

Demi-vie : Lisinopril : à dosage multiple : 12 heures. Hydrochlorothiazide 5,5 - 15 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Lors de tests sur animaux, il a été démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine induisent des effets indésirables sur le développement fœtal tardif, entraînant le décès fœtal et des effets congénitaux, touchant particulièrement le crâne. Des cas de fœtotoxicité, de retard de croissance intra-utérin et de persistance du canal artériel ont également été signalés. On pense que ces anomalies du développement sont partiellement attribuables à un effet direct des IEC sur le système rénine-angiotensine du fœtus et qu'elles résultent en partie d'une ischémie due à une hypotension maternelle et à une diminution de la circulation fœto-placentaire et de la délivrance d'oxygène/de

nutriments au fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Mannitol
Amidon de maïs
Stéarate de magnésium
Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont emballés dans des plaquettes en polyvinylchloride/aluminium et insérées dans une boîte.

Présentations : 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 ou 400 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Co-Lisinopril Sandoz 10 mg /12,5 mg comprimés : BE258465
Co-Lisinopril Sandoz 20 mg /12,5 mg comprimés : BE258474

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

Date de première autorisation : 23 décembre 2003

Date de dernier renouvellement : 05 août 2011

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

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 03/2026