

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zestoretic 20 mg/12,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zestoretic 20 mg/12,5 mg contient 20 mg de lisinopril anhydre (sous forme de dihydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé rond, blanc, non pelliculé, marqué sur une face "20 12.5", l'autre face étant pourvue d'une entaille.

L'entaille sert seulement à casser plus facilement le comprimé pour faciliter la déglutition et non à diviser le comprimé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zestoretic est indiqué dans le traitement de l'hypertension chez les patients pour lesquels une monothérapie semble insuffisante. Zestoretic n'est donc pas destiné au traitement initial (voir rubrique 4.2 « *Posologie et mode d'administration* »).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Idéalement la posologie de Zestoretic devra être décidée sur base des posologies déterminées pour chacun des composants et en particulier sur la posologie pratiquée pour le composant lisinopril.

Hypertension

La posologie habituelle est de 1 comprimé Zestoretic 20 mg/12,5 mg une fois par jour.

Exceptionnellement, la posologie de Zestoretic 20 mg/12,5 mg peut être augmentée à deux comprimés par jour administrés en une seule prise.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Les thiazidiques peuvent ne pas être les diurétiques les plus adéquats chez des patients souffrant d'une altération de la fonction rénale et sont inefficaces lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont de 30 ml/min ou moins (c.-à-d. en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère). Zestoretic ne peut pas être administré en tant que traitement initial chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est entre 30 et 80 ml/min, on n'administrera Zestoretic qu'après détermination de la posologie de chacun des composants. En cas d'insuffisance rénale légère, la posologie initiale recommandée de lisinopril en monothérapie est de 5 à 10 mg.

En cas de traitement antérieur par diurétiques

Une hypotension symptomatique peut se produire après la première dose de Zestoretic; elle est plus probable chez des patients qui présentent une déplétion volémique et/ou sodée résultant de leur traitement antérieur par diurétiques. Le traitement par diurétiques sera arrêté 2 à 3 jours avant l'instauration du traitement par Zestoretic.

Chez les patients hypertendus chez qui le diurétique ne peut être arrêté, on instaurera le traitement avec une dose de 5 mg de lisinopril seul.

Population pédiatrique

Il n'est pas établi que Zestoretic peut être administré de manière efficace et sûre aux enfants. Dès lors, l'usage de Zestoretic chez l'enfant n'est pas recommandé.

Utilisation chez les personnes âgées

Dans les études cliniques, l'efficacité et la tolérance du lisinopril et de l'hydrochlorothiazide administrés concomitamment étaient similaires chez les patients hypertendus âgés et jeunes. Le lisinopril, à une posologie quotidienne de 20 à 80 mg, était aussi efficace chez les patients hypertendus âgés (65 ans ou plus) que chez les patients jeunes. Chez les patients hypertendus âgés, la monothérapie avec le lisinopril était aussi efficace au niveau de la réduction de la pression artérielle diastolique que la monothérapie avec l'hydrochlorothiazide ou l'aténolol. Dans les études cliniques, l'âge n'a eu aucune influence sur la tolérance du lisinopril.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité au lisinopril ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- Utilisation concomitante de Zestoretic avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par Zestoretic ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir aussi rubriques 4.4 et 4.5).
- Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à d'autres médicaments dérivés de la sulfonamide.
- Anamnèse de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ou d'angioedème lié à un traitement antérieur par des inhibiteurs de l'ECA.
- Angioedème héréditaire ou idiopathique.
- Pendant le 2^e et 3^e trimestre de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min).
- Anurie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L'association de Zestoretic à des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Hypotension symptomatique

Une hypotension symptomatique peut se produire rarement chez des patients hypertendus ne présentant pas de complications. Ceci est observé plus souvent si le patient présente une déplétion volémique, p. ex. lors d'un traitement par diurétiques, d'un régime pauvre en sel, d'une dialyse, de diarrhée ou de vomissements ou en cas d'hypertension sévère dépendante de la rénine (voir rubriques 4.5 et 4.8). Chez ces patients, on procédera à intervalles appropriés à la détermination régulière des électrolytes sériques. Les patients avec un risque élevé d'hypotension symptomatique doivent être placés sous surveillance médicale attentive lors du début du traitement et lors d'un ajustement de dose. Des précautions particulières s'appliquent aux patients qui présentent une pathologie cardiaque de type ischémique ou une affection cérébrovasculaire, étant donné qu'une chute excessive de la tension artérielle peut provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension se produit, le patient sera placé sur le dos et, si nécessaire, il recevra une perfusion intraveineuse d'un soluté physiologique. Une réaction hypotensive transitoire ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. Après la restauration effective du volume sanguin et de la

pression artérielle, il est possible de reprendre le traitement à une posologie moins élevée ou d'administrer une seule des deux substances.

Chez certains patients souffrant d'insuffisance cardiaque qui ont une pression artérielle normale ou faible, une diminution additionnelle de la pression artérielle systémique peut se produire avec le lisinopril. Cet effet est attendu et n'est habituellement pas une raison pour arrêter le traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide peut être nécessaire.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec d'autres inhibiteurs de l'ECA, le lisinopril doit être administré avec prudence aux patients souffrant d'une sténose de la valve mitrale et d'une obstruction du drainage du ventricule gauche comme une sténose aortique ou une cardiomyopathie hypertrophique.

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'aliskirène 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'aliskirène 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.

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être les diurétiques appropriés chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/min (c.-à-d. insuffisance rénale modérée ou sévère).

L'association lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être administrée aux patients souffrant d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine \leq 80 ml/min) jusqu'à ce que le titrage des composants individuels ait montré la nécessité d'un dosage identique à celui présent dans la combinaison.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, une hypotension suite au début du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA peut provoquer une détérioration supplémentaire de la fonction rénale. Dans cette situation, une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible, a été rapportée.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein unique, une augmentation des taux d'urée sanguine et de la créatinine sérique habituellement réversible à l'arrêt du traitement a été observée lors de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA. Cela est surtout possible chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si une hypertension rénovasculaire se produit également, il y a un risque élevé d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale. Chez ces patients, le traitement doit être débuté sous surveillance médicale attentive avec les doses les plus basses possibles et un ajustement prudent de la dose. Etant donné qu'un traitement avec des diurétiques peut être un facteur contribuant à cette situation, la fonction rénale doit être suivie pendant les premières semaines du traitement par l'association lisinopril/hydrochlorothiazide.

Certains patients hypertendus sans affection rénale préexistante apparente ont présenté une augmentation peu importante et habituellement transitoire des taux d'urée sanguine et de la créatinine sérique lorsque le lisinopril a été administré de manière concomitante avec un diurétique.

Cela est plus probable de se produire chez des patients avec une altération de la fonction rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou un arrêt du diurétique et/ou du lisinopril peut être nécessaire.

Traitement antérieur par diurétique

Le traitement par diurétique doit être arrêté 2-3 jours avant l'initiation du traitement par l'association lisinopril/hydrochlorothiazide. Si ce n'est pas possible, le traitement doit être commencé par le lisinopril seul à une dose de 5 mg.

Transplantation rénale

Comme il n'y a aucune expérience chez les patients ayant subi récemment une transplantation rénale, l'association lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisée.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

L'association lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiquée chez les patients sous dialyse suite à une insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez des patients hémodialysés à l'aide de certaines procédures (par exemple à l'aide de membranes 'highflux AN 69' et au cours de l'aphérèse des « low-density-lipoproteins » (LDL) avec utilisation de sulfate de dextran) et traités de façon concomitante par des inhibiteurs de l'ECA. Chez ces patients, l'utilisation d'un antihypertenseur appartenant à une autre classe ou d'un type différent de membrane de dialyse doit être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des « low-density-lipoproteins » (LDL)

Dans de rares occasions, les patients traités par inhibiteurs de l'ECA au cours de l'aphérèse des « low-density-lipoproteins » (LDL) avec du sulfate de dextran ont montré des réactions anaphylactoïdes mettant la vie en danger. Ces réactions peuvent être évitées par un arrêt temporaire du traitement avec des inhibiteurs de l'ECA avant chaque aphérèse.

Affections hépatiques

Les thiazides doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant des altérations de la fonction hépatique ou une maladie hépatique évolutive, étant donné que des altérations mineures de l'équilibre des fluides/électrolytique peuvent précipiter l'apparition d'un coma hépatique (voir rubrique 4.3). Les inhibiteurs de l'ECA ont rarement été associés à un syndrome qui commence avec une jaunisse cholestatique ou une hépatite et progresse en une nécrose fulminante et (parfois) jusqu'au décès. Le mécanisme de ce syndrome n'est pas compris. Les patients recevant du lisinopril/hydrochlorothiazide développant une jaunisse ou présentant des élévations marquées des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement par l'association lisinopril/hydrochlorothiazide et recevoir un suivi médical approprié.

Chirurgie/anesthésie

Chez les patients subissant une chirurgie majeure ou au cours d'une anesthésie avec des agents provoquant une hypotension, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II suite à la libération compensatoire de rénine. S'il se produit une hypotension que l'on attribue à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une expansion du volume.

Effets métaboliques et endocriniens

Chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par un inhibiteur de l'ECA. Un traitement par thiazide peut altérer la tolérance au glucose. Une adaptation de la posologie des médicaments antidiabétiques y compris l'insuline, peut s'avérer nécessaire.

Un traitement par diurétiques thiazidiques peut s'accompagner d'une augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides.

Chez certains patients traités par thiazides, une hyperuricémie et/ou la goutte peuvent apparaître. Néanmoins le lisinopril peut augmenter l'excrétion urinaire d'acide urique et donc atténuer l'effet hyperuricémique de l'hydrochlorothiazide.

Déséquilibre électrolytique

Comme pour tout patient recevant un traitement par diurétique, la détermination périodique des électrolytes sériques doit être réalisée à intervalles appropriés.

Les thiazides, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent provoquer un déséquilibre des fluides ou des électrolytes (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'avertissement d'un déséquilibre des fluides ou des électrolytes sont : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, douleur musculaire ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements. Une hyponatrémie de dilution peut se produire chez les patients oedémateux par temps chaud. Le déficit en chlorure est généralement faible et ne nécessite pas de traitement. Il a été montré que les thiazides augmentent les excrétions urinaires de magnésium, ce qui peut provoquer une hypomagnésémie.

Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et peuvent provoquer une élévation intermittente et peu importante du calcium sérique. Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. L'administration de thiazides doit être arrêtée avant d'effectuer des 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, les diabétiques et/ou les patients prenant des suppléments potassiques (y compris des substituts de sel), de diurétiques épargneurs de potassium (e.g. spironolactone, triamtérène ou amiloride), d'autres produits hyperkaliémisants (p.ex. héparine, triméthoprime ou la combinaison triméthoprime/sulfaméthoxazole, aussi appelée co-trimoxazole) 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 diabétiques

Chez les patients diabétiques traités par des médicaments antidiabétiques oraux ou par l'insuline, la glycémie doit être étroitement surveillée pendant le premier mois de traitement avec un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité/angioedème

Un angioedème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été rapporté peu fréquemment chez des patients traités par un inhibiteur de l'ECA, y compris le lisinopril. Ceci peut survenir à n'importe quel moment du traitement. Dans de tels cas, l'administration du lisinopril doit être immédiatement arrêtée et on instaurera un traitement et une surveillance adéquats de manière à s'assurer de la disparition complète des symptômes avant d'arrêter la surveillance. Même dans les cas où le gonflement se limite à la langue sans détresse respiratoire, une observation prolongée peut s'avérer nécessaire, parce que le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut être insuffisant. On a dans de très rares cas fait état d'une issue fatale à la suite d'un angioedème avec œdème du larynx ou de la langue. Les patients chez lesquels la langue, la glotte ou le larynx sont concernés sont prédisposés à présenter une obstruction des voies respiratoires, surtout les patients avec antécédents d'interventions au niveau des voies respiratoires. Dans ces cas, il faut immédiatement administrer les premiers soins. Cela peut comporter l'utilisation d'adrénaline et/ou la libération des voies respiratoires. Le patient doit être gardé sous contrôle médical strict jusqu'à ce que les symptômes aient totalement disparu de manière permanente.

Les inhibiteurs de l'ECA provoquent davantage de cas d'angioedème chez les patients de race noire que chez les patients non-noirs.

Les patients qui ont des antécédents d'angioedème qui n'était pas dû à un inhibiteur de l'ECA sont susceptibles de présenter un risque accru d'angioedème lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (voir rubrique 4.3).

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit pas être débuté moins de

36 heures après la dernière dose de Zestoretic. Le traitement par Zestoretic 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-oedème (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.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez des patients recevant des diurétiques thiazidiques, que ces patients présentent ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux systémique a été rapportée lors de l'utilisation de thiazides.

Désensibilisation

Les patients traités par des inhibiteurs de l'ECA au cours d'une désensibilisation (p. ex. venin d'hyménoptère) ont présenté des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions ont pu être évitées chez ces mêmes patients en interrompant temporairement les inhibiteurs de l'ECA mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle du traitement.

Neutropénie/agranulocytose

Une neutropénie/agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées chez des patients traités par inhibiteurs de l'ECA. Il est rare d'observer une neutropénie chez les patients à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles après l'arrêt du traitement par inhibiteur de l'ECA. Le lisinopril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement par immunosuppresseur, de traitement par allopurinol ou par procaïnamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération préexistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections graves, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive. Si le lisinopril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des taux de globules blancs est recommandée et il convient de demander aux patients de signaler tout signe d'infection.

Facteur racial

Les inhibiteurs de l'ECA provoquent plus souvent un angio-oedème chez les patients de race noire que chez les autres patients.

Comme avec les autres inhibiteurs de l'ECA, l'effet antihypertenseur du lisinopril peut être moins marqué chez les patients de population noire que chez les autres populations de patients ; éventuellement à cause d'une prévalence accrue de patients à faible activité de la rénine dans la population noire hypertendue.

Toux

De la toux a été rapportée lors de l'administration d'inhibiteurs de l'ECA. Il s'agit typiquement d'une toux non-productive, persistante et qui disparaît à l'arrêt du traitement. Il convient d'envisager la toux induite par les inhibiteurs de l'ECA parmi les diagnostics différentiels de la toux.

Lithium

L'association d'inhibiteurs de l'ECA avec le lithium n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Contrôle antidopage

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament peut induire un résultat analytique positif lors d'un contrôle antidopage.

Grossesse

Le traitement par des inhibiteurs de l'ECA ne doit pas être commencé au cours d'une grossesse. Au moins que le traitement continu par l'inhibiteur de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, les patientes qui envisagent une grossesse doivent être orientées vers d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

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 comprennent une diminution aiguë de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires et surviennent généralement dans les heures ou les semaines suivant l'initiation du médicament. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut entraîner une perte de vision permanente. Le traitement primaire consiste à interrompre la prise du médicament le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager des traitements médicaux ou chirurgicaux rapides si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfonamides ou à la pénicilline.

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, Zestoretic 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 (SRAA)

Une chute de la pression artérielle additionnelle peut se produire quand le médicament est associé avec d'autres agents anti-hypertenseurs. 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'ECA, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskirène est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, 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).

Médicaments augmentant le risque d'angioedème

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

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

Lithium

Des augmentations réversibles des taux sériques de lithium et de toxicité ont été rapportées lors de l'administration concomitante de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Les diurétiques et les inhibiteurs de l'ECA réduisent la clairance rénale du lithium et augmentent le risque de toxicité du lithium. L'utilisation de lisinopril et d'hydrochlorothiazide avec le lithium n'est donc pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, une surveillance étroite des taux sériques de lithium doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

Les suppléments potassiques, les diurétiques épargneurs de potassium ou les substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments qui peuvent augmenter les taux sériques de potassium

Bien que la kaliémie demeure habituellement dans les limites de la normale, une hyperkaliémie peut survenir chez certains patients traités par Zestoretic. 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, particulièrement en cas d'altération de la fonction rénale ou chez les diabétiques. Il convient également de faire preuve de prudence lors de l'administration de Zestoretic avec d'autres médicaments hyperkaliémisants, tels que le triméthoprime et le co-trimoxazole (triméthoprime/sulfaméthoxazole) car le triméthoprime agit comme un diurétique épargneur de potassium tel que l'amiloride. Par conséquent, l'association de Zestoretic 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.

Médicaments induisant des torsades de pointes

En raison du risque d'hypokaliémie, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de médicaments induisant des torsades de pointe (par exemple certains anti-arythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments connus pour induire des torsades de pointe) doit être utilisée avec précaution.

Antidépresseurs tricycliques/antipsychotiques/anesthésiques

La prise concomitante de certains anesthésiques, d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec un inhibiteur de l'ECA peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

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

La prise chronique d'AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2) peut réduire l'effet antihypertenseur d'un inhibiteur de l'ECA. Les AINS et les inhibiteurs de l'ECA peuvent exercer un effet additif sur la détérioration de la fonction rénale. Ces effets sont en général réversibles. Une insuffisance rénale aiguë peut survenir dans de rares cas, en particulier chez les patients avec une fonction rénale altérée, tels que les personnes âgées et les personnes déshydratées.

Or

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

Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.

Autres traitements antihypertenseurs

L'usage concomitant de ces agents peut augmenter l'effet hypotenseur de l'association lisinopril/hydrochlorothiazide. L'association avec le trinitrate de glycéryle et avec d'autres dérivés nitrés, ou d'autres vasodilatateurs, peut entraîner une baisse supplémentaire de la pression artérielle.

Antidiabétiques

Des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (préparations insuliniques, produits hypoglycémiant oraux) peut induire un effet hypoglycémiant accru avec risque d'hypoglycémie. Il s'est avéré que ce phénomène se produisait davantage pendant les premières semaines de traitement combiné et chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Le traitement avec des diurétiques thiazidiques peut réduire la tolérance au glucose. D'autres médicaments antidiabétiques, y compris le besoin en insuline chez les patients diabétiques, peuvent être augmentés, réduits ou inchangés.

Amphotéricine B (parentéral), carbénoxolone, corticostéroïdes, corticotropine (ACTH) ou laxatifs stimulants

L'hydrochlorothiazide peut intensifier le déséquilibre électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.

Sels calciques

Des augmentations des taux de calcium sérique dues à une excrétion diminuée peuvent se produire lors de l'administration concomitante avec des diurétiques thiazidiques. Si des suppléments de calcium ou de la vitamine D doivent être prescrits, les taux de calcium sérique doivent être suivis et le dosage doit être adapté si nécessaire.

Glycosides cardiaques

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

Cholestyramine et colestipol

Ceux-ci peuvent retarder ou réduire l'absorption d'hydrochlorothiazide. Les diurétiques de type sulfonamide seront par conséquent administrés au moins une heure avant ou 4-6 heures après la prise de ces médicaments.

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

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

Triméthoprime

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et des thiazides avec la triméthoprime augmente le risque d'hyperkaliémie.

Sotalol

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

Allopurinol

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et d'allopurinol augmente le risque de dommages rénaux et peut conduire à un risque augmenté de leucopénie.

Ciclosporine

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA et de ciclosporine augmente le risque de dommages rénaux. L'administration concomitante de ciclosporine peut augmenter le risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Héparine

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

Cytostatiques, immunosuppresseurs, procaïnamide

L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA peut conduire à une augmentation du risque de leucopénie (voir rubrique 4.4). Les thiazides peuvent diminuer l'excrétion rénale des médicaments cytotoxiques (comme la cyclophosphamide et le méthotrexate) et peuvent augmenter les effets myélosuppresseurs de ces médicaments.

Autres interactions

L'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide peut être renforcé par des médicaments associés à la perte de potassium et à de l'hypokaliémie (p.ex. d'autres diurétiques kaliurétiques, laxatifs, amphotéricine, carbénoxolone et des dérivatives de l'acide salicylique).

Les thiazides peuvent diminuer la réponse artérielle à la noradrénaline, mais pas suffisamment pour empêcher l'efficacité du médicament vasoconstricteur pour l'usage thérapeutique.

L'usage concomitant avec des stéroïdes ou des hormones adrénocorticotrophines (ACTH) peut conduire à une hypokaliémie.

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4)

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA est contre-indiquée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles relatives au risque de tératogénicité après exposition aux inhibiteurs de l'ECA au premier trimestre de la grossesse ne permettent pas de tirer des conclusions ; cependant, une petite augmentation du risque ne peut être exclue. A moins que le traitement continu par les inhibiteurs de l'ECA ne soit considéré comme essentiel, les patientes qui envisagent une grossesse doivent être orientées vers d'autres traitements antihypertenseurs ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. Si une grossesse est constatée, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif doit être débuté.

L'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une foetotoxicité chez l'humain (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du deuxième trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie afin de vérifier la fonction rénale et le crâne. Les nouveau-nés dont la mère a été traitée par inhibiteurs de l'ECA doivent être étroitement surveillés au niveau de l'hypotension (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide :

L'expérience est limitée en matière d'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, en particulier durant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. Sur base du mécanisme pharmacologique d'action de l'hydrochlorothiazide, son utilisation durant le deuxième et le troisième trimestre peut compromettre la perfusion foeto-placentaire et peut provoquer des effets fœtaux et néonataux comme de l'ictère, des troubles de la balance électrolyte et de la thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour des œdèmes gestationnels, de l'hypertension gestationnelle ou de la prééclampsie en raison du risque de diminution du volume de plasma et d'hypoperfusion placentaire, sans un effet bénéfique sur le cours 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 l'on ne peut avoir recours à aucun autre traitement.

Allaitement**Inhibiteurs de l'ECA :**

Comme aucune information relative à l'utilisation du lisinopril pendant l'allaitement n'est disponible, la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas recommandée et des traitements alternatifs avec des profils de sécurité mieux établis pendant l'allaitement, particulièrement pendant l'allaitement des nouveau-nés ou des prématurés, sont préférables.

Hydrochlorothiazide :

L'hydrochlorothiazide est excrété en faibles quantités dans le lait maternel humain. Les thiazides à fortes doses peuvent inhiber la production de lait en provoquant une diurèse importante. L'utilisation de la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide est déconseillée pendant la période d'allaitement. Si la combinaison lisinopril/hydrochlorothiazide est utilisée pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi basses que possible.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur les effets possibles sur la fertilité chez les hommes et chez les femmes.

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

Comme d'autres antihypertenseurs, Zestoretic peut avoir une influence faible à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, particulièrement au début du traitement ou lorsque la dose est modifiée et également lors de l'utilisation concomitante d'alcool. Néanmoins, celle-ci est dépendante de la sensibilité individuelle.

Quand on conduit des véhicules ou on utilise des machines, il faut tenir compte que de la fatigue et des vertiges peuvent occasionnellement se produire.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par le lisinopril et/ou l'hydrochlorothiazide, selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 10\%$), fréquent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$), peu fréquent ($\geq 0,1\%$ à $< 1\%$), rare ($\geq 0,01\%$ à $< 0,1\%$), très rare ($< 0,01\%$), indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

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

Lisinopril

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite

Très rare	Dépression de la moelle osseuse, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique, lymphadénopathie, maladie auto-immune
Affections du système immunitaire	
Indéterminé	Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde***
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Hypoglycémie
Affections psychiatriques et du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, céphalées, syncope
Peu fréquent	Paresthésies, vertiges, perturbations du goût, troubles du sommeil, modifications de l'humeur
Rare	Confusion mentale, troubles olfactifs
Indéterminé	Symptômes dépressifs, hallucinations
Affections cardiaques et vasculaires	
Fréquent	Effets orthostatiques (y compris l'hypotension orthostatique)
Peu fréquent	Infarctus du myocarde ou accident cérébrovasculaire, pouvant être secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud
Indéterminé	Bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux (voir rubrique 4.4)
Peu fréquent	Rhinite
Très rare	Bronchospasmes, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Nausées, douleur abdominale et indigestion
Rare	Bouche sèche
Très rare	Pancréatite, angioedème intestinal
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine élevés
Très rare	Hépatite - hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Rash, prurit, hypersensibilité/œdème angioneurotique : œdème angioneurotique de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx (voir rubrique 4.4)

Rare	Urticatoire, alopecie, psoriasis
Très rare	Diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, pseudolymphome cutané**
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysfonctionnement rénal
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	Augmentation de l'urée sanguine, augmentation de la créatinine sérique, hyperkaliémie
Rare	Hyponatrémie

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

** un ensemble de symptômes a été rapporté, celui-ci étant composé d'un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vasculite, myalgies, arthralgies/arthritis, présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN), augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges (ESR), éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilité ou autres manifestations dermatologiques peuvent se produire.

***Certains effets indésirables ont été identifiés lors d'études cliniques et épidémiologiques avec les fréquences susmentionnées. Certains effets indésirables cependant ont été rapportés spontanément lors de l'usage après commercialisation. Aucune fréquence ne peut être déterminée sur base des données disponibles et, par conséquent, ces effets-là sont classifiés comme 'Indéterminés'

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 aplastique, anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, hyperglycémie, glucosurie, hyperuricémie, troubles au niveau des électrolytes (y compris hyponatrémie, hypokaliémie, alcalose hypochlorémique et hypomagnésémie), augmentations du cholestérol et des triglycérides, goutte
Affections psychiatriques	Impatience, dépression, troubles du sommeil

Affections du système nerveux	Perte d'appétit, paresthésie, étourdissement
Affections oculaires	Xanthopsie, vision trouble transitoire, myopie aiguë et glaucome aigu à angle fermé, épanchement choroïdien
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges
Affections cardiaques	Hypotension posturale
Affections vasculaires	Angéite nécrosante (vasculite, vasculite cutanée)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire (y compris pneumonite et œdème pulmonaire)
Affections gastro-intestinales	Irritation gastrique, diarrhée, constipation, pancréatite
Affections hépatobiliaires	Jaunisse (ictère cholestatique intrahépatique)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions de photosensibilité, rash, réactions de type lupus érythémateux cutané, réactivation d'un lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux cutané, lupus érythémateux disséminé, urticaire, réactions anaphylactiques, nécrolyse épidermique toxique, purpura
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Dysfonctionnement rénal, néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, faiblesse

Une gêne thoracique a également été rapportée parfois avec Zestoretic.

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été également rapporté très rarement avec l'hydrochlorothiazide (voir rubrique 4.4).

Description de certains effets indésirables

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.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

54 511 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

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

4.9 Surdosage

Symptômes

Il y a peu de données disponibles relatives à des cas de surdosage chez l'homme. Les symptômes liés au surdosage en inhibiteurs de l'ECA peuvent consister en : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Les symptômes additionnels d'un surdosage avec l'hydrochlorothiazide sont une augmentation de la diurèse, une perte de conscience (y compris le coma), des convulsions, une parésie, des arythmies cardiaques et une insuffisance rénale.

Traitement

Le traitement recommandé d'un surdosage consiste en une perfusion intraveineuse de solution saline physiologique. En cas d'hypotension, le patient doit être mis sur le dos. Si disponible, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie intraveineuse pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination de lisinopril doivent être prises (telles que vomissement, 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 pacemaker est indiquée en cas de bradycardie résistante au traitement. Un contrôle des signes vitaux, des électrolytes plasmatiques et de la créatininémie devra être effectué fréquemment.

De la bradycardie ou des réactions vagues étendues doivent être traitées par administration d'atropine. En cas d'administration concomitante de digitaline, l'hypokaliémie peut aggraver les arythmies cardiaques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'ECA en association avec des diurétiques ; code ATC : C09B A03.

Zestoretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) est une association d'un inhibiteur de l'ECA (lisinopril) et d'un diurétique (hydrochlorothiazide).

Les effets antihypertenseurs de ces deux agents sont additifs.

Lisinopril

Mécanisme d'action

Le lisinopril inhibe l'ECA qui catalyse la conversion d'angiotensine I en angiotensine II, substance vasopressive.

L'inhibition de l'ECA entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II plasmatique, ce qui conduit à une augmentation de l'activité rénine plasmatique (par suppression du feedback négatif exercé sur la sécrétion de rénine) et une diminution de l'excrétion d'aldostérone.

L'ECA est identique à la kininase II. Le lisinopril peut dès lors également dégrader la bradykinine, un peptide vasodilatateur puissant.

Effets pharmacodynamiques

Le rôle joué dans les effets thérapeutiques du lisinopril doit encore être élucidé.

Bien que le mécanisme d'action par lequel le lisinopril diminue la pression sanguine semble être essentiellement basé sur la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, qui joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle, le lisinopril s'est avéré être antihypertenseur même chez les patients présentant une hypertension avec rénine basse. Ceci corrobore l'impression habituelle qu'il y a peu de corrélation entre l'activité rénine plasmatique et la réponse antihypertensive.

Efficacité et sécurité cliniques

L'administration de lisinopril aux patients hypertendus a produit une réduction de la pression sanguine, à la fois en position couchée et debout, sans tachycardie compensatoire. On n'a habituellement pas observé d'hypotension orthostatique symptomatique bien que l'on puisse s'attendre à de tels effets chez les patients en déplétion volémique et/ou sodée (voir rubrique 4.4).

Chez la plupart des patients, le début de l'activité antihypertensive est observé une à deux heures après l'administration orale d'une dose unique de lisinopril, la réduction maximale de la pression sanguine étant obtenue après six heures.

Lors d'une prise unique par jour de la dose journalière recommandée, les effets antihypertenseurs se maintenaient pendant au moins 24 heures. Chez certains patients, l'obtention d'une réduction optimale de la pression sanguine peut exiger 2 à 4 semaines de traitement.

Les effets antihypertenseurs du lisinopril se sont maintenus au cours du traitement à long terme. L'arrêt brutal du traitement par lisinopril n'a entraîné ni augmentation rapide de la pression sanguine ni augmentation jusqu'à des valeurs significativement supérieures aux valeurs de départ.

Les études hémodynamiques chez les patients souffrant d'hypertension essentielle ont montré que la réduction de la pression sanguine s'accompagnait d'une réduction de la résistance artérielle périphérique avec peu ou pas de changement du débit cardiaque et de la fréquence cardiaque. Dans une étude, on a observé, après administration du lisinopril, toujours chez des patients hypertendus, une augmentation du flux sanguin rénal mais pas de changement dans le taux de filtration glomérulaire.

Dans les limites posologiques utilisées (20 - 80 mg) le lisinopril s'est montré aussi efficace chez les patients âgés (65 ans ou plus) que chez les patients hypertendus plus jeunes. Au cours des études cliniques, l'âge n'a eu aucune influence sur le profil de tolérance du lisinopril.

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'aliskirène 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 aliskirène 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 aliskirène que dans le groupe placebo.

Hydrochlorothiazide

Mécanisme d'action

Le mécanisme de l'effet antihypertenseur des diurétiques thiazidiques est inconnu.

Les diurétiques du type thiazide n'affectent habituellement pas la pression sanguine normale.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur. Il affecte le mécanisme tubulaire distal de réabsorption des électrolytes.

Effets pharmacodynamiques

L'hydrochlorothiazide augmente dans des proportions environ identiques, l'excrétion de sodium et de chlorure. La natriurèse peut être accompagnée d'une certaine perte de potassium, de magnésium et de bicarbonate. Après administration par voie orale, la diurèse commence après 2 heures, est maximale après environ 4 heures et se maintient pendant environ 6 à 12 heures.

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).

Lisinopril/hydrochlorothiazide

Effets pharmacodynamiques

Lorsque le lisinopril était administré avec des diurétiques du type thiazide, les effets antihypertenseurs sont additifs. L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un agent antihypertenseur qui augmente l'activité rénine plasmatique. Bien que le lisinopril administré seul soit antihypertenseur même chez les patients présentant une hypertension à rénine basse, l'administration concomitante d'hydrochlorothiazide chez ces patients permet une réduction plus importante de la pression sanguine. Il a été démontré que le composant lisinopril du Zestoretic réduit la perte de potassium associée à l'administration de l'hydrochlorothiazide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lisinopril

Absorption

Au cours des études cliniques, les concentrations sériques maximales ont été obtenues entre 6 et 8 heures après l'administration orale. La régression des concentrations sériques présentait une phase terminale prolongée qui ne contribuait pas à l'accumulation du médicament. Cette phase terminale reflète probablement le fait que la liaison à l'ECA est saturable et n'était pas proportionnelle à la dose administrée.

Sur base de la récupération du produit dans les urines, le degré de résorption du lisinopril était d'environ 25 %. La résorption du lisinopril n'était pas influencée par la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal.

La biodisponibilité du lisinopril chez les patients présentant une insuffisance rénale s'est avérée semblable à celle des patients ayant une fonction rénale normale, jusqu'au moment où le taux de filtration glomérulaire était de 30 ml/min. Lorsque le taux de filtration glomérulaire était inférieur à 30 ml/min, les taux plasmatiques maximaux et minimaux du lisinopril augmentaient et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale et celui nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre étaient quelquefois allongés.

Distribution

Le lisinopril ne semblait pas se lier aux protéines sériques.

Des études chez le rat ont montré que le lisinopril passe peu la barrière hémato-méningée. L'administration de doses multiples de lisinopril chez le rat n'a provoqué d'accumulation dans aucun tissu.

Chez les rattes qui allaitent et à qui on a administré du lisinopril radioactif, la radioactivité a été retrouvée dans le lait. On a retrouvé de la radioactivité dans le placenta après l'administration de lisinopril radioactif à des rates gravides, mais pas chez le fœtus.

Élimination

Le lisinopril n'est pas métabolisé et est entièrement éliminé sous forme inchangée dans les urines. Après administration de doses multiples, le lisinopril présentait une demi-vie effective de 12 heures.

Hydrochlorothiazide

Distribution

L'hydrochlorothiazide se lie aux protéines plasmatiques à concurrence d'environ 64 %. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais ne passe pas la barrière hémato-méningée.

Élimination

L'hydrochlorothiazide n'est pas métabolisé et est éliminé rapidement par les reins. Lorsqu'on mesure les taux plasmatiques pendant au moins 24 heures, la demi-vie observée varie entre 5,6 et 14,8 heures. 61 % au moins de la dose administrée oralement sont éliminés sous forme inchangée dans les 24 heures.

Lisinopril/hydrochlorothiazide

Absorption

L'administration concomitante et répétée de lisinopril et d'hydrochlorothiazide a peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité de ces deux médicaments. Leur association au sein d'un même comprimé est bioéquivalente à l'administration concomitante des deux substances séparées.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur base des études conventionnelles sur le plan de la pharmacologie générale, de la toxicité lors d'administration de doses répétées, de la génotoxicité et de la carcinogénicité, les données précliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'être humain. On a démontré que les inhibiteurs de l'ECA en tant que classe induisent des effets indésirables sur le développement tardif du fœtus, provoquant la

mort du fœtus et des effets congénitaux, en influençant surtout le crâne. On a également mentionné des cas de foetotoxicité, de retard de la croissance intra-utérine et de canal artériel persistant. On pense que ces anomalies du développement sont partiellement attribuables à un effet direct des inhibiteurs de l'ECA sur le système rénine-angiotensine du fœtus et résultent en partie d'une ischémie due à une hypotension chez la mère et à une diminution de l'irrigation foeto-placentaire et de la fourniture d'oxygène et d'éléments nutritifs au fœtus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol, hydrogénophosphate de calcium, amidon de maïs, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15°C-25°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage calendrier de 28 et 56 comprimés, emballages U.D., plaquettes.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Danemark

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE152591

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

Date de première autorisation : 21/09/1990

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 14/09/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2022

Date d'approbation : 05/2022