ANSM - Mis à jour le : 28/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lisinopril..... 20 mg
Sous forme de lisinopril dihydraté
Hydrochlorothiazide..... 12,5 mg

Pour un comprimé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension artérielle en cas d'échec thérapeutique d'une monothérapie par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chaque comprimé contient 20 mg de lisinopril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Fonction rénale normale

La posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne à heure régulière.

Insuffisance rénale

- Clairance de la créatinine entre 30 et 80 mL/min. : la posologie initiale habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne.

- La baisse physiologique de la fonction rénale due à l'âge doit être prise en compte pour la détermination de la dose initiale.

- Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.

- Clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min ou créatininémie supérieure à 250 µmol/l : contre-indication.

4.3. Contre-indications

- hypersensibilité au lisinopril ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;

- hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre médicament dérivé des sulfamides ;

- antécédent d'angio-œdème associé à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ;

- angio-œdème héréditaire ou idiopathique ;

- $2^{ème}$ et $3^{ème}$ trimestres 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 ;

- encéphalopathie hépatique ;

- L'association de LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.5 et 5.1) ;

- Utilisation concomitante avec un traitement par sacubitril/valsartan. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension symptomatique

Au cours du traitement de l'hypertension artérielle non compliquée, il est rare d'observer une hypotension symptomatique. Néanmoins, une hypotension peut survenir plus fréquemment lorsque lisinopril/hydrochlorothiazide est administré chez l'hypertendu présentant une déplétion hydrique (e.g. traitement diurétique, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements) ou en cas d'hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubriques 4.5 et 4.8). Un suivi des électrolytes sériques doit être effectué chez de tels patients, à intervalles réguliers.

En cas de risque accru d'hypotension symptomatique, l'initiation du traitement et l'adaptation posologique doivent faire l'objet d'un suivi étroit.

Ces précautions s'appliquent également aux patients présentant une pathologie ischémique cardiaque ou cérébro-vasculaire, chez lesquels une diminution excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

En cas de survenue d'une hypotension, le patient doit être mis en position allongée et recevoir, si nécessaire, une perfusion IV de sérum salé. La survenue d'une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite du traitement ; il peut généralement être poursuivi sans difficulté après correction de la volémie et normalisation de la pression artérielle.

En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère (définie par l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle).

Chez certains patients insuffisants cardiaques présentant une pression artérielle normale ou basse, le lisinopril peut provoquer une baisse supplémentaire de la pression artérielle. Cet effet est prévisible et ne constitue généralement pas un motif d'arrêt du traitement. Si l'hypotension devient symptomatique, une diminution de la posologie, ou un arrêt du traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide peuvent être nécessaires.

Hypotension à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Lisinopril/hydrochlorothiazide est indiqué exclusivement dans l’hypertension artérielle et ne doit pas être administré à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients risquant de présenter une détérioration hémodynamique sévère supplémentaire après traitement par vasodilatateur ; en cas de survenue d’un infarctus du myocarde accompagné de détérioration hémodynamique sévère, il est prudent d’envisager l’arrêt de lisinopril/hydrochlorothiazide.

Sténose valvulaire aortique ou mitrale / cardiomyopathie hypertrophique

Comme avec les autres IEC, lisinopril/hydrochlorothiazide doit être administré avec précaution en cas de sténose de la valve mitrale et en cas d'obstruction du flot ventriculaire gauche telle que sténose aortique ou cardiomyopathie hypertrophique.

Altération de la fonction rénale

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas être appropriés chez les patients présentant une insuffisance rénale et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est ? 30 ml/min, ce qui correspond à une insuffisance rénale modérée ou sévère. En cas d'insuffisance rénale (Cl_{Cr} 80 ml/min), la posologie initiale du lisinopril doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine, puis ajustée en fonction de la réponse au traitement. L’association lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être administrée aux patients présentant une insuffisance rénale (ClCr ? 80 ml/min) avant qu’une titration de chacun des principes actifs n’ait démontré la nécessité d’une administration aux doses présentes dans un comprimé.

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée (définie par une clairance de la créatinine comprise entre 30 ml/min et 80 ml/min), le traitement doit être initié par une posologie initiale réduite de moitié, puis celle-ci sera éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique.

Chez ces malades et chez ceux atteints de néphropathie glomérulaire, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine (voir rubrique 4.2).

En cas d'insuffisance cardiaque, une chute tensionnelle accompagnant l'initiation du traitement par IEC peut majorer l'altération de la fonction rénale. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, habituellement réversibles, ont été rapportés dans cette situation.

Chez certains patients présentant une sténose bilatérale de l'artère rénale ou une sténose de l'artère rénale sur rein fonctionnel unique traités par IEC, des élévations de l'urémie et de la créatininémie, habituellement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrites. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale. En cas d'hypertension réno-vasculaire concomitante, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru. Le traitement doit alors être instauré sous surveillance médicale attentive, à posologie faible, avec une augmentation

prudente des doses. Les diurétiques pouvant contribuer à la survenue de ces effets, ils doivent donc être interrompus et la fonction rénale doit être surveillée au cours des premières semaines de traitement par le lisinopril/hydrochlorothiazide.

Chez certains hypertendus sans maladie vasculaire rénale préexistante apparente, des cas d'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, habituellement mineures et transitoires, ont été observés, en particulier lorsque le lisinopril était associé à un diurétique. Ce risque augmente en cas d'insuffisance rénale préexistante.

Une réduction de la posologie et/ou un arrêt du traitement par diurétique et/ou lisinopril doivent être envisagés.

Traitement diurétique préalable

Le traitement diurétique doit être interrompu 2 à 3 jours avant d'instaurer le traitement par lisinopril/hydrochlorothiazide. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être initié avec le lisinopril seul à une dose de 5 mg.

Transplantation rénale

Lisinopril/hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé en cas de transplantation rénale puisqu'il n'y a pas d'expérience chez les patients ayant fait récemment l'objet d'une greffe de rein.

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine-II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.3 et 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.

Réactions anaphylactoïdes chez les patients hémodialysés

Lisinopril/hydrochlorothiazide n'est pas indiqué chez les patients nécessitant une dialyse pour insuffisance rénale. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées chez les patients hémodialysés avec des membranes de haute perméabilité (ex : AN69) et traités par IEC. Chez ces patients, l'utilisation d'un autre type de membrane ou d'une autre classe d'antihypertenseurs devra être envisagée.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes potentiellement fatales ont été observées chez des patients traités par IEC au cours de l'aphérèse des LDL utilisant du dextran sulfate. Elles ont pu être évitées en interrompant temporairement le traitement par IEC avant chaque aphérèse.

Maladie hépatique

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une maladie évolutive du foie, car des altérations mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique (voir rubrique 4.3). En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Dans de très rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique ou une hépatite et évolue vers une nécrose fulminante et (parfois) le décès.

Le mécanisme de ce syndrome n'est pas connu. En cas d'apparition d'ictère ou d'élévation marquée des enzymes hépatiques chez un patient traité par lisinopril/hydrochlorothiazide, le traitement doit être interrompu et un suivi médical approprié doit être mis en œuvre.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Au cours d’interventions chirurgicales majeures ou d'anesthésies utilisant des produits hypotenseurs, le lisinopril peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. En cas de survenue d’une hypotension considérée comme liée à ce mécanisme, celle-ci peut être prise en charge par correction de la volémie.

Effets métaboliques et endocriniens

Chez le patient diabétique traité par antidiabétiques oraux ou insuline, un contrôle glycémique étroit doit être effectué au cours du 1er mois de traitement par IEC (voir rubrique 4.5). Les diurétiques thiazidiques peuvent altérer la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut être nécessaire. L’effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique.

Une augmentation des taux de cholestérol et des triglycérides peut être associée à un traitement par diurétique thiazidique.

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée : la posologie sera adaptée en fonction des concentrations plasmatiques d'acide urique. Toutefois, le lisinopril peut augmenter l'acide urique urinaire et donc atténuer l’hyperuricémie engendrée par l'hydrochlorothiazide.

Equilibre hydroélectrolytique

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée à intervalles réguliers.

Une hypotension ou d’autres signes cliniques de déséquilibre hydroélectrolytique, pouvant survenir à l'occasion d'un épisode intercurrent de diarrhée ou de vomissements, seront systématiquement recherchés.

Les diurétiques thiazidiques, dont l’hydrochlorothiazide, peuvent entraîner un déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie et hypochlorémie, alcalose).

Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont sécheresse buccale, soif, faiblesse, léthargie, endormissement, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements.

Une déplétion chlorée est en général légère et ne nécessite pas de traitement.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter l’excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Natrémie

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. L’hyponatrémie par dilution peut survenir chez les patients œdémateux lors de température élevée.

La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Kaliémie

Des élévations de la kaliémie ont été observées chez des patients traités par IEC, y compris par le lisinopril. Les patients à risque de développer une hyperkaliémie sont : les patients insuffisants rénaux, les patients diabétiques, les patients en insuffisance cardiaque congestive, les sujets âgés, les patients traités par diurétiques épargneurs de potassium, potassium, ou prenant des substituts de sel contenant du potassium, ainsi que ceux traités par d'autres produits médicaments hyperkaliémiants (ex : héparine). Si la prise concomitante de ces produits est jugée nécessaire, une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.5).

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris

et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de troubles du rythme.

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

Les patients présentant un espace QT long à l'ECG sont également à risque, que l'origine en soit congénitale ou médicamenteuse. L'hypokaliémie (de même que la bradycardie) agit alors comme un facteur favorisant la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales.

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux.

Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle du potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

Calcémie

Les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une augmentation légère et souvent transitoire de la calcémie.

Une hypercalcémie franche peut être en rapport avec une hyperparathyroïdie méconnue. Interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Fonction rénale et diurétiques

Les diurétiques thiazidiques ne sont pleinement efficaces que lorsque la fonction rénale est normale ou peu altérée (évaluée par exemple par le calcul de la clairance de la créatinine à partir de la créatininémie).

Chez le sujet âgé, la valeur de la clairance de la créatinine doit être réajustée en fonction de l'âge, du poids et du sexe du patient, selon la formule de Cockroft*, par exemple :

*Cl_{cr} = (140 - âge) x poids/0.814 x créatininémie

avec : l'âge exprimé en années,

le poids en kg

la créatininémie en micromol/L.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0,85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium, induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie.

Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Hypersensibilité / Angio-œdème

Un angio-œdème de la face, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx a été observé dans des cas peu fréquents chez des patients traités par IEC, y compris par lisinopril/hydrochlorothiazide Cet effet peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement.

Dans ces cas, lisinopril/hydrochlorothiazide doit être immédiatement arrêté et le patient doit être traité et surveillé jusqu'à disparition complète des symptômes. Une période prolongée d'observation peut être nécessaire, même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, car le traitement par antihistaminiques et corticostéroïdes peut ne pas être suffisant.

De très rares cas de décès liés à un angio-œdème associé à un œdème du larynx ou de la langue ont été observés. L'atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies aériennes, particulièrement en cas d'antécédents de chirurgie des voies respiratoires. Dans ce cas, un traitement d'urgence doit être appliqué, ce traitement pouvant comprendre l'administration d'adrénaline et/ou le maintien de la liberté des voies aériennes. Une surveillance médicale attentive doit être maintenue jusqu'à disparition complète et prolongée des symptômes.

Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

Les patients ayant un antécédent d'angio-œdème non lié à la prise d'un IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème sous IEC (voir rubrique 4.3).

Certains médicaments peuvent augmenter le risque d'angio-œdème s'ils sont administrés en association avec des IEC (voir rubrique 4.5).

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 lisinopril. Le traitement par lisinopril ne doit pas être débuté moins de 36 heures après la dernière dose de sacubitril/valsartan (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril, les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-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 cas de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques, avec ou sans antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Une exacerbation ou une activation d'un lupus érythémateux disséminé ont été rapportées avec l'utilisation de diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réaction de photosensibilisation sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil et aux UVA artificiels.

Désensibilisation

Les patients traités par IEC au cours d'une désensibilisation (ex : venin d'hyménoptère) présentent des réactions anaphylactoïdes prolongées. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant temporairement l'IEC mais elles sont réapparues lors de la ré-administration accidentelle du traitement.

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).

Neutropénie / Agranulocytose

Une neutropénie /agranulocytose, une thrombocytopénie et une anémie ont été rapportées au cours du traitement par IEC. Il est rare d'observer une neutropénie chez un patient à fonction rénale normale, sans autre facteur de complications. La neutropénie et l'agranulocytose sont réversibles à l'arrêt du traitement. Le lisinopril doit être administré avec une prudence extrême en cas de collagénose, de traitement concomitant par immunosuppresseur, allopurinol ou procainamide, ou lorsque plusieurs de ces facteurs sont associés, surtout en cas d'altération pré-éxistante de la fonction rénale. Certains de ces patients ont développé des infections sévères, ne répondant pas, dans quelques cas, à une antibiothérapie intensive.

Si le lisinopril est administré chez de tels patients, une surveillance périodique des leucocytes est recommandée et il convient d'informer le patient de signaler tout signe d'infection.

Epanchement choroïdien, Myopie aigue et glaucome 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 et à un glaucome aigu à angle fermé. L'hydrochlorothiazide étant un sulfonamide, seuls quelques cas isolés de glaucome aigu à angle fermé ont été rapportés à ce jour sans lien de causalité définitif avec la prise de l'hydrochlorothiazide. Les symptômes qui incluent une apparition soudaine de la diminution de l'acuité visuelle ou des douleurs oculaires surviennent en général quelques heures ou quelques semaines après l'initiation du traitement. Un glaucome aigu à angle fermé non traité peut conduire à la perte définitive de la vision.

Le premier traitement consiste à arrêter aussi rapidement que possible l'hydrochlorothiazide. Des mesures médicales ou chirurgicales doivent être envisagées si la pression intraoculaire demeure non contrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome aigu à angle fermé pourraient inclure des antécédents d'allergie à la pénicilline ou aux sulfonamides.

Origine ethnique

Un taux plus élevé de survenue d'angio-œdème a été observé chez les patients noirs traités par IEC par rapport aux autres patients.

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

Toux

La survenue de toux a été rapportée lors de l'utilisation des IEC. Elle est caractérisée par son aspect non productif, sa persistance, ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement.

La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

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, lisinopril/hydrochlorothiazide 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.

Lithium

Lisinopril/hydrochlorothiazide est généralement déconseillé en association avec le lithium en raison d'une potentialisation de la toxicité du lithium (voir rubrique 4.5).

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Sujets âgés

La fonction rénale et la kaliémie sont appréciées avant le début du traitement (voir rubrique 4.2). La dose initiale sera ajustée ultérieurement en fonction de la réponse tensionnelle, a fortiori en cas de déplétion hydrosodée, afin d'éviter toute hypotension de survenue brutale.

Grossesse

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement IEC soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Enfant

L'efficacité et la tolérance de lisinopril/hydrochlorothiazide chez l'enfant n'ayant pas été établies, son utilisation chez l'enfant est déconseillée.

Allaitement

L'administration de lisinopril/hydrochlorothiazide est déconseillée chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.6).

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

LIEES AU LISINOPRIL ET A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone

Lorsque Lisinopril/Hydrochlorothiazide est associé avec d'autres agents antihypertenseurs, des baisses supplémentaires de la pression artérielle peuvent survenir. Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et 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).

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie, avec signes de surdosage en lithium pouvant atteindre des valeurs toxiques, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale et urinaire du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium (voir rubrique 4.4).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

L'association rationnelle, utile pour certains patients, n'exclut pas la survenue d'hypokaliémie ou, en particulier chez l'insuffisant rénal et le diabétique, d'hyperkaliémie.

Surveiller la kaliémie, éventuellement l'ECG et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

+ Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont l'acide acétylsalicylique

L'administration chronique d'AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) peut diminuer 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 généralement réversibles. Rarement, une insuffisance rénale aigue peut survenir, en particulier chez les patients ayant une fonction rénale altérée comme les personnes âgées ou déshydratées.

AINS : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté, sujets traités par diurétiques, avec une fonction rénale altérée) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (? 1g par prise et/ou ? 3g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (? 500 mg par prise et/ou 3g par jour) : insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association.

Associations à prendre en compte

+ Alpha-bloquants à visée urologique (alfuzosine, doxazosine, prazosine, silodosine, tamsulosine, térazosine)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Antihypertenseur alpha-bloquants (doxazosine, prazosine, urapidil)

Majoration de l'effet hypotenseur. Risque majoré d'hypotension orthostatique.

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) et minéralocorticoïdes

Diminution de l'effet antihypertenseur (rétention hydrosodée des corticoïdes).

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Risque de majoration d'une hypotension, notamment orthostatique.

LIEES AU LISINOPRIL

Médicaments pouvant augmenter 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 le racécadotril (inhibiteurs de l'endopeptidase neutre), les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus), les activateurs du plasminogène tissulaire et la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardio-vasculaire. De plus, cette association est contre-indiquée chez le patient diabétique ou insuffisant rénal.

+ Sacubitril

Augmentation du risque d'angio-œdème

+ Sacubitril/Valsartan

L'utilisation concomitante d'IEC avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiquée en raison du risque accru d'angio-oedème. En Effet l'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut accroître le risque d'angio-œdème (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Le traitement par sacubitril/valsartan ne doit être initié que 36 heures après la prise de la dernière dose de lisinopril/hydrochlorothiazide. Le traitement par IEC ne doit être initié que 36 heures après la dernière dose par sacubitril/valsartan (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

+ Diurétiques épargneurs de potassium seuls ou associés (amiloride, canrénoate de potassium, spironolactone, triamtérène), suppléments potassiques ou substituts de sel contenant du potassium

Risque d'hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémiants).

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

+ Estramustine

Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).

+ Racécadotril

L'utilisation concomitante d'IEC avec le racécadotril peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (majoration des effets indésirables à type d'œdème angioneurotique) (voir rubrique 4.4).

Association contre-indiquée en cas d'antécédent d'angio-œdème sous IEC.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Insulines, sulfamides hypoglycémiants

L'utilisation des IEC peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par insuline ou sulfamides hypoglycémiants. La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle (amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline).

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

+ Diurétiques hypokaliémiants

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée pré-existante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement;

- soit administrer des doses initiales réduites d'inhibiteur de l'enzyme de conversion et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas, surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Eplerenone

Majoration du risque d'hyperkaliémie, notamment chez le sujet âgé.

Contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale pendant l'association.

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'IEC. Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale. Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (1 fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Dans les indications où cette association est possible, risque accru de dégradation de la fonction rénale, voire insuffisance rénale aiguë, et majoration de l'hyperkaliémie, ainsi que de l'hypotension et des syncopes.

+ Gliptines

Majoration du risque de la survenue d'angio-œdèmes, par réduction de l'activité de l'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion.

+ Inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus)

L'utilisation concomitante d'IEC avec les inhibiteurs de mTOR (p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus) peut entraîner un risque accru d'angio-œdème (voir rubrique 4.4).

+ Médicaments hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie, devenant potentiellement létale. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en œuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapitre.

Risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.

+ Sels d'or

Avec les sels d'or administrés par voie IV : risque de réaction « nitritoïde » à l'introduction de l'IEC (nausées, vomissements, effets vasomoteurs à type de flush, vertiges, hypotension, éventuellement collapsus).

+ Vildagliptine

L'utilisation concomitante d'IEC avec la vildagliptine peut entraîner un risque accru d'angio-oedème (voir rubrique 4.4).

+ Ciclosporine

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

+ Héparine

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

Autres interactions

+ Sympathomimétiques

Les sympathomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur des IEC.

+ Allopurinol

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

+ Agents cytostatiques, immunosuppresseurs, procaïnamide

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

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un antagoniste de l'angiotensine II en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'antagoniste de l'angiotensine II et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par l'antagoniste de l'angiotensine II.

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

Surveillance clinique et biologique. Si possible, utiliser une autre classe de diurétiques.

+ Digitaliques

Risque d'hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Risque d'hypotension artérielle brutale et/ou d'insuffisance rénale aiguë lors de l'instauration ou de l'augmentation de la posologie d'un traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion en cas de déplétion hydrosodée préexistante.

Dans l'hypertension artérielle, lorsqu'un traitement diurétique préalable a pu entraîner une déplétion hydrosodée, il faut :

- soit arrêter le diurétique avant de débuter le traitement par l'IEC, et réintroduire un diurétique hypokaliémiant si nécessaire ultérieurement ;
- soit administrer des doses initiales réduites d'IEC et augmenter progressivement la posologie.

Dans tous les cas : surveiller la fonction rénale (créatininémie) dans les premières semaines du traitement par IEC.

+ Substances susceptibles de donner des torsades de pointe

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Digoxine

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

+ Médicaments hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine.

De ce fait, les médicaments, qui peuvent entraîner une hypokaliémie ou une perte de potassium peuvent potentialiser l'effet hypokaliémiant de l'hydrochlorothiazide et sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, des dérivés de l'acide salicylique, du tétracosactide, du carbenoxolone, de la corticotropine (ACTH), des stéroïdes et de l'amphotéricine B (voie IV).

Risque majoré d'hypokaliémie.

Surveillance de la kaliémie avec si besoin correction.

+ Metformine

Acidose lactique due à la metformine déclenchée par une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle liée aux diurétiques et plus spécialement aux diurétiques de l'anse.

Ne pas utiliser la metformine lorsque la créatininémie dépasse 15 mg/litre (135 micromoles/litre) chez l'homme et 12 mg/litre (110 micromoles/litre) chez la femme.

+ Produits de contraste iodés

En cas de déshydratation provoquée par les diurétiques, risque majoré d'insuffisance rénale fonctionnelle aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes de produits de contraste iodés.

Réhydratation avant administration du produit iodé.

Associations à prendre en compte

Autres médicaments hyponatrémiants

Majoration du risque d'hyponatrémie.

+ Calcium (sels de)

Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée. Egalement, risque d'hyperuricémie et de complications comme la goutte.

Autres interactions

+ Cholestyramine

Risque de retard ou de réduction de l'absorption de l'hydrochlorothiazide. Par conséquent, les diurétiques sulfonamides doivent être pris au moins 1 heure avant ou 4-6 heures après la prise de ce traitement.

+ Myorelaxants non-dépolarisants

Risque de potentialisation des effets des myorelaxants non-dépolarisants (tubocurarine par exemple)-par les diurétiques thiazidiques.

+ Suppléments en potassium, diurétiques épargneurs de potassium, substituts de sel contenant du potassium et autres médicaments pouvant augmenter le taux de potassium sérique

L'effet hypokaliémiant des diurétiques thiazidiques est généralement atténué par l'effet hyperkaliémiant du lisinopril. L'utilisation de suppléments potassiques, de diurétiques épargneurs de potassium ou de substituts de sel contenant du potassium ainsi que d'autres médicaments pouvant augmenter la kaliémie (héparine, cotrimoxazole), en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale, peut conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Si une utilisation concomitante de l'association lisinopril – hydrochlorothiazide et de l'un de ces médicaments est jugée nécessaire, celle?ci devra se faire avec précaution et une surveillance fréquente de la kaliémie.

+ Antidiabétiques

Risque d'altération de la tolérance au glucose. Un ajustement de la posologie des antidiabétiques, y compris de l'insuline, peut être nécessaire.

+ Diazoxide

Risque de potentialisation de l'effet hyperglycémique du diazoxide.

+ Autres agents vasopresseurs

Risque de diminution de la réponse artérielle à la noradrénaline. Cette diminution n'est toutefois pas suffisante pour altérer l'efficacité des vasopresseurs lors d'une utilisation thérapeutique.

+ Médicaments cytotoxiques

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire l'élimination rénale des médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, méthotrexate) et potentialiser leurs effets myélosuppresseurs.

+ Alcool, barbituriques ou anesthésiques

Risque d'aggravation de l'hypotension orthostatique par la prise concomitante d'alcool, de barbituriques ou d'anesthésiques.

+ Amantadine

Risque de majoration de survenue d'effets indésirables causés par l'amantadine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

LISINOPRIL

L'utilisation des IEC est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à un IEC à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mère traitée par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1er trimestre, sont limitées. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entrainer des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

LISINOPRIL

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable au cours de l'allaitement, LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

L’hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques à haute dose, provoquant une diurèse importante, peuvent inhiber la production de lait. L’utilisation de LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable durant l’allaitement n’est pas recommandée. Si LISINOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA 20 mg/12,5 mg, comprimé sécable est utilisé au cours de l’allaitement, les doses utilisées doivent être les plus faibles possible.

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

Comme d’autres antihypertenseurs, l’association lisinopril/hydrochlorothiazide peut avoir un effet d’intensité légère à modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets apparaissent particulièrement au début du traitement ou lorsque la dose est modifiée, et également lorsqu’il est utilisé, en combinaison avec de l’alcool, mais ceux-ci dépendent de la sensibilité de l’individu.

Les patients amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent être attentifs à la survenue possible de vertiges et de fatigue**.**

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la toux, les sensations vertigineuses, l'hypotension, des maux de tête qui peuvent survenir dans 1 à 10% des patients traités. Dans les études cliniques, les effets indésirables ont habituellement été d’intensité légère et transitoire, et dans la plupart des cas, n'ont pas exigé l'interruption du traitement.

Les effets indésirables suivants ont été observés et rapportés au cours du traitement par lisinopril et/ouhydrochlorothiazide selon les fréquences suivantes : Très fréquent (?1/10); fréquent (?1/100, 1/10); peu fréquent (?1/1000, 1/100); rare (?1/10000, 1/1000); très rare (1/10000); inconnu (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Liés à l’association Lisinopril/Hydrochlorothiazide

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare	Anémie
Très rare	Dépression de la moelle osseuse, thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Troubles endocriniens

Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d’hormone antidiurétique (SIADH)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent	Goutte
Rare	Hyperglycémie, hypokaliémie, hyperuricémie, hyperkaliémie

Affections du système nerveux et affections psychiatriques

Fréquent	Etourdissements, céphalées, paresthésie
Peu fréquent	Symptômes dépressifs
Rare	Troubles olfactifs

Affections cardiovasculaires

Fréquent	Troubles orthostatiques (dont hypotension), syncope
Peu fréquent	Palpitations

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent	Toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
Peu fréquent	Sécheresse buccale
Rare	Pancréatite
Très rare	Angio-œdème intestinal

Affections hépatobiliaires

Très rare	Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique Très rarement, il a été rapporté chez certains patients une évolution d'une hépatite en insuffisance hépatique. Les patients traités par une association lisinopril/hydrochlorothiazide qui développent une jaunisse ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement et recevoir un suivi médical approprié.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent	Rash
Peu fréquent	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)
Très rare	Pseudolymphome cutané Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthrite, présence d'anticorps anti-nucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, rash, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés

Affections musculo-squelettiques, osseuses et systémiques

Fréquent	Crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent	Impuissance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Fatigue, asthénie
Peu fréquent	Gêne thoracique

Investigations

Fréquent	Elévation de l'urémie, de la créatininémie, des enzymes hépatiques, diminution de l'hémoglobine
Peu fréquent	
Rare	Diminution de l'hématocrite
	Elévation de la bilirubinémie

Liés au Lisinopril :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare	Diminution de l'hémoglobine et 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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rare	Hypoglycémie.

Affections du système nerveux et affections psychiatriques

Fréquent	Étourdissements, céphalées, syncope.
Peu fréquent	Troubles de l'humeur, paresthésies, vertiges, troubles du goût, troubles du sommeil.
Rare	Confusion mentale.
Fréquence indéterminée	Hallucinations, symptômes dépressifs.

Affections cardiovasculaires

Fréquent	Troubles orthostatiques (dont hypotension).
Peu fréquent	Infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, pouvant être secondaires à une hypotension excessive chez des patients à haut risque (voir rubrique 4.4), palpitations, tachycardie, syndrome de Raynaud.
Fréquence indéterminée	Rougeurs,

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent	Toux (voir rubrique 4.4).
Peu fréquent	Rhinite.
Très rare	Bronchospasme, sinusite, alvéolite allergique/pneumonie à éosinophiles.

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Diarrhée, vomissements.
Peu fréquent	Nausées, douleurs abdominales, troubles digestifs.
Rare	Sécheresse buccale.
Très rare	Pancréatite, angio-œdème intestinal.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent	Elévation de la bilirubinémie, des enzymes hépatiques.
Très rare	Hépatite hépatocellulaire ou cholestatique, ictère, insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).
	Très rarement, il a été rapporté chez certains patients une évolution d'une hépatite en insuffisance hépatique. Les patients traités par une association lisinopril/hydrochlorothiazide qui développent une jaunisse ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement et recevoir un suivi médical approprié.
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	Urticaire, alopécie, psoriasis
Très rare	Diaphorèse, pemphigus, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pseudo-lymphome cutané.
	Des cas associant un ou plusieurs des symptômes suivants : fièvre, vascularite, myalgies, arthralgies/arthrite, présence d'anticorps anti-nucléaires, augmentation de la vitesse de sédimentation, éosinophilie et leucocytose, éruption cutanée rash, photosensibilisation ou autres manifestations cutanées ont été rapportés
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Dysfonction rénale.
Rare	Urémie, insuffisance rénale aiguë.
Très rare	Oligurie/anurie.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Impuissance.
Rare	Gynécomastie.
Troubles endocriniens	
Rare	Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue, asthénie.
Investigations	

Peu fréquent	Elévation de l’urémie, de la créatinémie, hyperkaliémie.
Rare	Hyponatrémie.

Liés à l’Hydrochlorothiazide (fréquence indéterminée) :

Au plan clinique :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)	Cancer de la peau non mélanome (carcinome épidermoïde)
Infections et infestations	Sialadénite.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie, neutropénie/agranuloc aplasique, anémie hémolytique,dép osseuse.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, hyperglycémie, glycosurie déséquilibre électrolytique (notamm hypokaliémie, alcalose hypochlorém augmentation du cholestérol et des
Affections psychiatriques	Agitation, dépression, troubles du s
Affections du système nerveux	Perte d’appétit, paresthésies, sensa étourdissements.
Affections oculaires	Xanthopsie, vision trouble transitoir secondaire à angle fermé, épanche
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige.
Affections cardiaques	Hypotension orthostatique, arythmie
Affections vasculaires	Angéite nécrosante (vascularite, va
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Détresse respiratoire (notamment p et œdème pulmonaire).
Affections gastro-intestinales	Irritation gastrique, diarrhée, constip
Affections hépatobiliaires	Ictère (ictère par cholestase intrahé
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions de photosensibilité (voir r érythémateux cutané, urticaire, réac nécrolyse épidermique toxique, pur
Affections musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os	Spasme musculaire, faiblesse musc d’un lupus érythémateux disséminé
Affections rénales et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale, nép
Troubles généraux	Fièvre, faiblesse.

Très rare :

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (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).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Les symptômes liés au surdosage en IEC peuvent inclure : hypotension, choc circulatoire, perturbations électrolytiques, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, sensations vertigineuses, anxiété et toux.

LISINOPRIL

Le traitement recommandé consiste en une perfusion IV de solution saline. En cas d'hypotension sévère, le patient doit être positionné en décubitus dorsal. Si nécessaire, l'administration d'angiotensine II en perfusion et/ou de catécholamines par voie IV pourra être envisagée. En cas d'ingestion récente, des mesures visant à l'élimination du lisinopril doivent être prises (vomissement, lavage gastrique, administration d'agents absorbants, sulfate de sodium). Le lisinopril peut être éliminé de la circulation sanguine par hémodialyse (voir rubrique 4.4). La pose de 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.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Les signes de l'intoxication aiguë par hydrochlorothiazide se manifestent surtout par des désordres hydro-électrolytiques (hyponatrémie, hypokaliémie). Cliniquement, possibilité de nausées, vomissements, hypotension artérielle, crampes, vertiges, somnolence, états confusionnels, polyurie ou oligurie, allant jusqu'à l'anurie (par hypovolémie), augmentation de la diurèse, diminution du niveau de conscience (y compris coma), convulsions, parésie, arythmies cardiaques et insuffisance rénale. Les bradycardies et les réactions vagales étendues doivent être traitées par l'administration d'atropine. Si des digitaliques ont également été administrés, l'hypokaliémie peut accentuer l'arythmie cardiaque.

Les premières mesures consistent à éliminer rapidement le ou les produits ingérés par lavage gastrique et/ou administration de charbon activé puis à restaurer l'équilibre hydro-électrolytique dans un centre spécialisé jusqu'à normalisation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) ET DIURETIQUES - Code ATC : C09BA03

LIEES AU LISINOPRIL

Mécanisme d'action

Le lisinopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice mais également stimulant de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien.

Il en résulte :

- une diminution de la sécrétion d'aldostérone
- une élévation de l'activité rénine plasmatique, l'aldostérone n'exerçant plus de rétrocontrôle négatif
- une baisse des résistances périphériques totales avec une action préférentielle sur les territoires musculaire et rénal, sans que cette baisse ne s'accompagne de rétention hydrosodée ni de tachycardie réflexe, en traitement chronique.

L'action antihypertensive du lisinopril se manifeste aussi chez les sujets ayant des concentrations de rénine basses ou normales.

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

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

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

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

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

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

Le lisinopril est actif à tous les stades de l'hypertension artérielle : légère, modérée ou sévère. On observe une réduction des pressions artérielles systolique et diastolique, en décubitus et en orthostatisme.

L'activité antihypertensive, après une prise unique, se manifeste dès la première heure, est maximale à 6 heures et se maintient au moins pendant 24 heures, sans modification du rythme circadien de la pression artérielle.

Le blocage résiduel de l'enzyme de conversion à 24 heures se situe aux environs de 80%.

Chez les patients répondeurs, la normalisation tensionnelle se maintient sans échappement.

L'arrêt du traitement ne s'accompagne pas d'un rebond de l'hypertension artérielle.

Les IEC peuvent avoir une activité antihypertensive moins marquée chez les patients hypertendus des populations noires que chez ceux des autres populations. Cette différence disparait lorsqu'un diurétique est associé.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'hydrochlorothiazide est un diurétique thiazidique qui agit en inhibant la réabsorption du sodium au niveau du segment cortical de dilution. Il augmente l'excrétion urinaire du sodium et des chlorures et, à un moindre degré, l'excrétion du potassium et du magnésium, accroissant de la sorte la diurèse et exerçant une action antihypertensive.

Le délai d'apparition de l'activité diurétique est d'environ 2 heures.

Cette activité est maximale au bout de 4 heures et se maintient de 6 à 12 heures.

Il existe un plateau de l'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, ne pas chercher à augmenter les doses.

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 ?50 000 mg) a été associée à un odds ratio (OR) ajusté de 1,29 (intervalle de confiance de 95 % : 1,23-1,35) pour le CB et de 3,98 (intervalle de confiance de 95 %: 3,68-4,31) pour le CE. Une relation claire entre la relation dose-réponse cumulative a été observée pour le CB et le CE. Une autre étude a montré une association possible entre le cancer des lèvres (CE) et l'exposition à l'HCTZ : 633 cas de cancer des lèvres ont été appariés à 63 067 témoins de la population, à l'aide d'une stratégie d'échantillonnage axée sur les risques. Une relation dose-réponse cumulative a été démontrée avec un OR ajusté de 2,1 (intervalle de confiance de 95 % : 1,7-2,6) allant jusqu'à un OR de 3,9 (3,0-4,9) pour une utilisation élevée (~25 000 mg) et un OR de 7,7 (5,7-10,5) pour la dose cumulative la plus élevée (~100 000 mg) (voir aussi rubrique 4.4).

LIEES A L'ASSOCIATION

Au cours d'études cliniques, l'administration concomitante de lisinopril et d'hydrochlorothiazide a entraîné des réductions plus importantes de la pression artérielle qu'avec chacun des produits administrés seul.

L'administration de lisinopril inhibe l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et tend à réduire la perte potassique induite par l'hydrochlorothiazide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES AU LISINOPRIL

Absorption

Par voie orale, le lisinopril est rapidement absorbé.

La quantité absorbée représente 25 % de la dose administrée, mais il existe une grande variabilité inter-individuelle. L'absorption n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Distribution

Le pic de concentrations plasmatiques du lisinopril est atteint entre la 6ème et la 8ème heure après la prise orale (à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, ce temps est légèrement plus tardif).

Le lisinopril ne se lie pas aux protéines plasmatiques (excepté à l'enzyme de conversion).

Après administration répétée de lisinopril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du lisinopril est de 12 heures.

Elimination

Le lisinopril est éliminé dans les urines sous forme inchangée.

Chez l'insuffisant rénal, la clairance rénale du lisinopril est proportionnelle à la clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques de lisinopril sont significativement plus élevées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 70 mL/min.

Il existe un passage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans le placenta.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Absorption

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide varie selon les sujets entre 60 et 80 %. Le temps nécessaire pour obtenir le pic plasmatique (Tmax) varie entre 1.5 et 5 heures, la moyenne se situant aux environs de 4 heures.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %.

La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre : elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Elimination

La clairance rénale représente 90 % de la clairance totale.

Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %.

Chez les insuffisants rénaux et cardiaques, la clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est diminuée, et la demi-vie d'élimination augmentée. Il en est de même chez les sujets âgés, avec en outre une augmentation de la concentration plasmatique maximale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, amidon de maïs, hydrogénophosphate de calcium anhydre, mannitol, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 ou 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 366 816 4 4 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).
- 34009 387 627 6 1: 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PVDC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.