

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-QUINAPRIL/HCTZ

Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide

Comprimés dosés à 10 mg/12,5 mg, 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine / Diurétique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 17 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 222643

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	25
STABILITÉ ET CONSERVATION	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

PrTEVA-QUINAPRIL/HCTZ

Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 10/12,5 mg, 20/12,5 mg et 20/25 mg	Carbonate de magnésium, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phosphate de calcium (dibasique) anhydre, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez les patients pour qui un traitement d'association est approprié.

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ n'est pas indiqué comme traitement de première intention. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients prenant simultanément, en traitement de première intention, du quinapril et de l'hydrochlorothiazide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La dose de chaque agent doit d'abord être réglée individuellement. Si ce réglage correspond à une dose de cette association fixe, l'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ simplifiera alors le traitement. Si, lors du traitement d'entretien, une modification de la dose est nécessaire, il faut alors administrer chaque agent individuellement.

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ est contre-indiqué :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète);
- chez les patients ayant déjà eu un œdème de Quincke lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke**);
- en concomitance avec l'association sacubitril/valsartan, à cause de l'augmentation du risque d'œdème de Quincke;
- chez les patients qui sont hypersensibles à d'autres sulfamidés, étant donné que l'hydrochlorothiazide entre dans sa composition;
- chez les patients présentant une anurie;
- chez les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir, de même que chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas de méthode contraceptive efficace (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et EFFETS INDÉSIRABLES**);
- chez les femmes qui allaitent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**);
- en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène chez les patients atteints :
 - de diabète (type 1 ou 2);
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$);
 - d'hyperkaliémie ($> 5 \text{ mmol/L}$);
 - d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine et Insuffisance rénale**, et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments contenant de l'aliskirène et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**);
- en concomitance avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA chez les patients atteints :
 - de diabète qui présentent une atteinte des organes cibles
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$);
 - d'hyperkaliémie ($> 5 \text{ mmol/L}$); ou
 - d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA**);

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Employés pendant la grossesse, les inhibiteurs de l'ECA peuvent être néfastes pour le fœtus et même causer sa mort. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut donc cesser dès que possible l'administration de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

Généralités

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés chez des sujets traités par un inhibiteur de l'ECA, y compris le quinapril. L'œdème de Quincke avec atteinte laryngée peut être mortel. Lorsqu'un stridor laryngé ou un œdème de Quincke de la face, de la langue ou de la glotte se produisent, il faut cesser immédiatement l'administration de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, prodiguer au patient les soins médicaux pertinents, conformément à la pratique médicale, et observer attentivement l'évolution de son état jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'œdème se limite à la face et aux lèvres, il se résorbe en général sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent atténuer les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies aériennes, on doit administrer sans délai les soins qui s'imposent, notamment une injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline diluée au 1/1000^e, sans exclure d'autres mesures (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La fréquence de l'œdème de Quincke au cours du traitement par un inhibiteur de l'ECA s'est avérée plus élevée chez les sujets de race noire que chez ceux d'autres races.

Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR (cible mammalienne de la rapamycine), comme le temsirolimus, un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4), comme la sitagliptine, ou un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke.

La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de la mTOR, un inhibiteur de la DPP-4, un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice versa (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke imputable ou non au traitement par un inhibiteur de l'ECA sont exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke lorsqu'ils sont traités par un inhibiteur de l'ECA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Système cardiovasculaire

Double inhibition du système rénine-angiotensine

Double inhibition du système rénine-angiotensine : Des données indiquent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (comme TEVA-QUINAPRIL/HCTZ) ou d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients atteints de diabète (type 1 ou 2) et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). L'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est donc contre-indiqué chez ces patients (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas graves d'hypotension, d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie. L'emploi de cette association doit se limiter à certains cas bien définis et s'accompagner d'une surveillance étroite de la fonction rénale et de la kaliémie (voir **CONTRE- INDICATIONS**).

Hypotension

Une hypotension symptomatique survient parfois après l'administration du quinapril, habituellement après la première ou la deuxième prise ou lorsqu'on augmente la dose. Cette réaction est plus susceptible de se produire en présence d'hypovolémie provoquée par un traitement diurétique, un régime hyposodé, une dialyse, la diarrhée ou des vomissements. Dans les cas de cardiopathie ischémique ou de maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle risque de provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). À cause du risque de chute de tension chez ces patients, il faut amorcer le traitement par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ sous étroite surveillance médicale; il faut aussi suivre ces patients de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ. En présence d'insuffisance cardiaque grave, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, on observe parfois une réaction hypotensive excessive, pouvant s'accompagner d'oligurie et/ou d'hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, d'insuffisance rénale aiguë et/ou de mort.

Lorsqu'une hypotension se produit, le patient doit être placé en position couchée et, au besoin, recevoir par perfusion une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication à l'administration d'autres doses, qui peuvent généralement être données sans difficulté, une fois que la tension artérielle a augmenté grâce à l'expansion volumique. Si les symptômes persistent, on doit toutefois considérer la possibilité d'administrer de plus faibles doses du médicament ou d'en cesser l'administration.

Sténose valvulaire

Le risque particulier d'insuffisance coronarienne que pourraient courir les patients ayant une sténose de l'aorte et traités par des vasodilatateurs soulève des craintes au point de vue théorique, du fait que chez eux la postcharge ne diminue pas autant.

Système endocrinien et métabolisme

Un ionogramme sérique doit être effectué au début du traitement et à intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre électrolytique éventuel.

Hyperkaliémie/hypokaliémie

Quinapril : On a observé une élévation de la kaliémie (> 5,7 mmol/L) chez environ 2 % des patients traités par le quinapril. Il s'agissait, dans la plupart des cas, d'une anomalie isolée et les valeurs sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie a nécessité l'arrêt du traitement chez moins de 0,1 % des sujets hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie comprennent l'insuffisance rénale, le diabète et l'emploi concomitant de médicaments pour le traitement d'une hypokaliémie, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés de sel à base de potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Électrolytes sériques, EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents augmentant la kaliémie, Produits contenant du triméthoprime). L'ajout d'un diurétique d'épargne potassique à TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, qui contient déjà un diurétique, n'est pas recommandé.

Hydrochlorothiazide : Le traitement par un diurétique thiazidique a été associé à une hypokaliémie. L'hypokaliémie peut aussi sensibiliser ou aggraver la réponse du cœur aux effets toxiques des digitaliques. Le risque d'hypokaliémie est plus élevé chez les patients présentant une cirrhose du foie, une diurèse brusque, chez ceux ingérant une dose inadéquate d'électrolytes, et chez ceux qui suivent un traitement concomitant par les corticostéroïdes, l'ACTH ou d'autres médicaments connus pour augmenter le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques (p. ex. les aminosides, le cisplatine, le foscarnet, l'amphotéricine B et les diurétiques de l'anse, tels que le furosémide).

Quinapril/hydrochlorothiazide : Les effets opposés du quinapril et de l'hydrochlorothiazide sur les taux sériques de potassium peuvent plus ou moins s'équilibrer chez de nombreux patients de sorte qu'aucun effet ne soit observé. Chez d'autres patients, un des effets peut dominer.

Autres déséquilibres électrolytiques

Hydrochlorothiazide : En plus de l'hypokaliémie, le traitement par un diurétique thiazidique a aussi été associé à une hyponatrémie et à une alcalose hypochlorémique. Ces troubles se sont parfois manifestés sous forme de : sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie, nausées, confusion, crises épileptiques et vomissements.

Le déficit en chlorure qui résulte du traitement par un diurétique thiazidique est généralement léger et ne nécessite de traitement spécifique que dans des circonstances extraordinaires (p. ex. dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale). Une hyponatrémie par dilution peut survenir dans les cas d'œdème, surtout par temps chaud; le traitement approprié serait une restriction hydrique plutôt que l'administration de sel, sauf lorsque l'hyponatrémie menace la vie du patient. Dans les cas de déplétion sodée, le remplacement du sel serait le traitement de choix.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hypoparathyroïdie. Chez quelques patients suivant un traitement prolongé par un diurétique thiazidique, des modifications pathologiques de la glande parathyroïde ont été observées, dans les cas d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie. Aucune complication plus grave de l'hyperparathyroïdie (lithiase rénale, résorption osseuse et ulcère gastroduodénal) n'a été observée. Il faut cesser l'administration du diurétique thiazidique avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Hypoglycémie/hyperglycémie et diabète

Quinapril : Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la résistance à l'insuline et provoquer une hypoglycémie chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémifiants par voie orale; une surveillance étroite des patients diabétiques peut se révéler nécessaire.

Hydrochlorothiazide : L'hyperglycémie causée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose. On doit donc surveiller la glycémie, administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour maintenir une concentration sérique adéquate et régler la posologie des antidiabétiques au besoin (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antidiabétiques [p. ex. insuline, hypoglycémifiants oraux, sitagliptine]**).

Un diabète latent peut être déclenché chez les sujets sensibles.

Autres paramètres métaboliques

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une hyperuricémie ou une hyperuricémie aiguë.

Des augmentations des taux de cholestérol, de triglycérides et de glucose peuvent être associées au traitement par un diurétique thiazidique.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Hématologie

Neutropénie/agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont déjà causé une agranulocytose et une aplasie médullaire. Une agranulocytose a été observée pendant le traitement par le quinapril chez un patient ayant déjà présenté une neutropénie au cours d'un traitement antérieur par le captopril. La surveillance périodique de la numération leucocytaire est donc à envisager, en particulier en présence de collagénose vasculaire et/ou de néphropathie.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

Une hépatite (cytolytique et/ou cholestatique) et des élévations des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine ont été observées pendant le traitement par des inhibiteurs de l'ECA, chez des patients avec ou sans anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont disparu après l'arrêt de l'administration du médicament.

Des cas d'élévation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine ont été signalés avec le traitement par le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Lorsqu'un patient traité par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute

autre exploration jugée nécessaire. Au besoin, on doit envisager l'arrêt du traitement par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

On n'a pas mené suffisamment d'études chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. Il convient donc de faire preuve de prudence lorsqu'on emploie TEVA-QUINAPRIL/HCTZ dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement.

Personnes atteintes d'insuffisance hépatique

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance hépatique ou de maladie hépatique évolutive, étant donné que des variations mineures de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent déclencher un coma hépatique. Par ailleurs, comme la biotransformation du quinapril en quinaprilate dépend normalement de l'estérase hépatique, les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent développer une élévation marquée des concentrations plasmatiques de quinapril.

Système immunitaire

Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse

Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées chez les patients dont la dialyse était effectuée à travers des membranes à débit rapide (p. ex. polyacrylonitrile [PAN]) alors qu'ils recevaient un traitement concomitant par un inhibiteur de l'ECA. On doit cesser la dialyse immédiatement en présence de symptômes tels que des nausées, des crampes abdominales, des sensations de brûlure, un œdème de Quincke, un essoufflement et une hypotension grave. Les antihistaminiques ne soulagent pas ces symptômes. Chez ces patients, il faudrait considérer l'utilisation d'une autre sorte de membrane pour la dialyse ou d'une autre catégorie d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes au cours de l'aphérèse des LDL

De rares cas de réactions anaphylactoïdes mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité au dextran-sulfate. Ces réactions ont pu être évitées en interrompant provisoirement l'utilisation de l'inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes au cours de la désensibilisation

Des cas isolés de réactions anaphylactoïdes prolongées mettant la vie du patient en danger ont été rapportés lors de l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA pendant le traitement de désensibilisation au venin des hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque l'utilisation des inhibiteurs de l'ECA a été provisoirement interrompue pendant au moins 24 heures, mais sont réapparues avec la reprise malencontreuse du traitement par un inhibiteur de l'ECA.

Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Réactions nitritoïdes causées par l'injection de sels d'or

Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension symptomatique) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (p. ex. aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Lupus érythémateux disséminé

Il a été rapporté que les diurétiques thiazidiques causent une exacerbation ou une activation du lupus érythémateux disséminé.

Fonction visuelle

Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner une myopie aiguë passagère ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes de ces manifestations, qui comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle et/ou une douleur oculaire, surviennent habituellement dans les heures ou les semaines qui suivent l'amorce du traitement. S'il n'est pas traité, le glaucome à angle fermé aigu peut rendre aveugle.

La première chose à faire est d'interrompre l'administration d'hydrochlorothiazide le plus rapidement possible. Il peut être nécessaire d'envisager un traitement médical prompt ou une intervention chirurgicale rapide si la pression intraoculaire demeure non maîtrisée. Parmi les facteurs de risque de glaucome à angle fermé aigu, on compte les antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations périopératoires

Chirurgie/anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, les inhibiteurs de l'ECA bloquent la formation d'angiotensine II consécutive à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Fonction rénale

Hyperazotémie

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Ce médicament peut produire un effet cumulatif chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Si une hyperazotémie ou une oligurie survient au cours du traitement, il faut interrompre l'administration de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

Insuffisance rénale

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, et d'un ARA ou d'un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²). (Voir **CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments**)

contenant de l'aliskirène et Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA.)

Par suite de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on a observé des variations de la fonction rénale chez les sujets sensibles. Chez les patients dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, dont ceux ayant une sténose des deux artères rénales, une sténose unilatérale avec rein unique ou une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents risquant d'inhiber ce système a été associé à une oligurie, à une hyperazotémie évolutive et, dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à la mort. Chez les patients sensibles, l'emploi concomitant d'un diurétique peut accroître davantage le risque. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.)

L'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ doit être suivi d'une évaluation appropriée de la fonction rénale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux patients dont la fonction rénale est altérée et sont inefficaces lorsque la clairance de la créatinine est ≤ 30 mL/min (c.-à-d. insuffisance rénale modérée ou grave). (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**.)

Appareil respiratoire

Toux

Une toux sèche et persistante, qui ne cède habituellement qu'après un arrêt du traitement ou une diminution de la posologie du quinapril, est parfois observée. Une telle possibilité doit être prise en considération dans le diagnostic différentiel de la toux.

Populations particulières

Femmes enceintes

Le quinapril est contre-indiqué pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Administrés aux femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent être cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. On dénombre plusieurs douzaines de cas signalés dans la littérature médicale publiée à l'échelle mondiale. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut cesser dès que possible l'administration de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

L'emploi des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxième et troisième trimestres de grossesse a été associé à des affections fœtales et néonatales, notamment à des cas d'hypotension artérielle, d'hypoplasie crânienne néonatale, d'anurie, d'insuffisance rénale réversible ou irréversible, et de mort. On a aussi signalé des cas d'oligoamnios probablement causé par la diminution de la fonction rénale du fœtus; dans ces circonstances, l'oligoamnios s'accompagnait parfois de contractures des membres du fœtus, de difformités craniofaciales et d'hypoplasie pulmonaire.

On a aussi signalé des naissances prématurées, des cas de persistance du canal artériel, d'autres malformations cardiaques structurelles ainsi que des anomalies neurologiques après une exposition à des inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, à la recherche d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. Si une oligurie se produit, on doit accorder une attention particulière au maintien de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Le recours à l'exsanguinotransfusion ou à la dialyse peut être nécessaire pour faire rétrocéder l'hypotension et/ou compenser l'insuffisance rénale; cependant, l'expérience restreinte qu'on possède de telles interventions n'a pas fait ressortir de bienfait clinique significatif.

En présence d'un oligoamnios, il peut être justifié de procéder à un examen de réactivité fœtale et/ou à un profil biophysique, selon le nombre de semaines de grossesse. Si la santé du fœtus demeure préoccupante, on doit envisager de soumettre la patiente à une épreuve à l'ocytocine (EO). Médecins et patientes doivent cependant être conscients du fait que l'oligoamnios peut ne se manifester qu'après une atteinte irréversible du fœtus.

Les diurétiques thiazidiques traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le sang du cordon ombilical. Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée chez l'être humain, les effets sur le fœtus pourraient comprendre l'ictère fœtal ou néonatal, la thrombocytopénie et peut-être d'autres effets indésirables comme ceux observés chez les adultes.

Données chez l'animal : Aucun effet fœtotoxique ni tératogène n'a été observé chez le rat à des doses de quinapril atteignant 300 mg/kg par jour (180 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain), malgré la maternotoxicité observée à la dose de 150 mg/kg par jour. On a constaté une diminution du poids des petits nés de mères traitées à des doses ≥ 25 mg/kg par jour, en période tardive de gestation et pendant la lactation. Le chlorhydrate de quinapril s'est révélé non tératogène chez la lapine; une maternotoxicité et une embryotoxicité ont cependant été observées chez quelques lapines traitées à la dose de 0,5 mg/kg et de 1 mg/kg par jour, respectivement.

Aucun effet défavorable sur la fécondité ou sur la reproduction n'a été mis en évidence chez le rat à des doses de quinapril ≤ 100 mg/kg par jour (60 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'être humain).

Femmes qui allaitent

Des traces d'inhibiteurs de l'ECA ont été trouvées dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques sont aussi excrétés dans le lait maternel. L'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi du médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Électrolytes sériques : Des variations des taux sériques d'électrolytes ont été observées chez des patients traités par le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide. Un ionogramme sérique doit être effectué au début du traitement et à intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre

électrolytique éventuel (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Créatinine et azote uréique : On a constaté des augmentations (> 1,25 fois la limite supérieure de la normale) des taux de créatinine et d'azote uréique dans le sang dans 3 % et 4 % des cas pour chacune de ces substances, chez les sujets traités par le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Foie : Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées chez des patients traités par le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide. Si un patient traité par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ présente des symptômes inexpliqués, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute autre exploration jugée nécessaire. Au besoin, on doit envisager l'arrêt du traitement par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ. Dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant d'administrer le médicament. Une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement s'impose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Glucose : Des augmentations des taux de glucose ont été observées. On doit donc surveiller la glycémie, administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour maintenir une concentration sérique adéquate, et régler la posologie des antidiabétiques au besoin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien et métabolisme**, **Hypoglycémie/hyperglycémie et diabète** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antidiabétiques [p. ex. insuline et hypoglycémifiants oraux, sitagliptine]**).

Triglycérides : Des augmentations des taux de triglycérides ont été observées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien et métabolisme**, **Autres paramètres métaboliques**).

Acide urique : Des augmentations des taux d'acide urique ont été observées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien et métabolisme**, **Autres paramètres métaboliques**).

Hématologie : Des augmentations et des diminutions qui peuvent être significatives sur le plan clinique ont été observées dans les paramètres hématologiques. La surveillance périodique de la numération leucocytaire est donc à envisager, en particulier en présence de collagénose vasculaire et/ou de néphropathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Hématologie**, **Neutropénie/agranulocytose**).

Des variations importantes sur le plan clinique ont également été observées dans d'autres examens de laboratoire menés au cours d'essais cliniques comparatifs et non comparatifs, y compris : magnésium, cholestérol, iode lié aux protéines, évaluation de la fonction parathyroïdienne et calcium (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système endocrinien et métabolisme**, **Autres déséquilibres électrolytiques** et **Autres paramètres métaboliques**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité du chlorhydrate de quinapril et de l'hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1571 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle, y compris 943 patients participant à des études comparatives (voir le tableau 1), 345 patients participant à des essais comparatifs avec placebo et 517 patients ayant été traités par le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide pendant au moins 1 an. Les effets indésirables se sont limités à ceux rapportés précédemment avec l'emploi du quinapril ou de l'hydrochlorothiazide séparément dans le traitement de l'hypertension.

Les effets indésirables graves ou significatifs sur le plan clinique observés chez moins de 0,2 % des patients traités par le quinapril et l'hydrochlorothiazide étaient les suivants : hématurie, goutte, syncope et œdème de Quincke. Le traitement a été arrêté chez 2,1 % des patients en raison d'effets indésirables. Les raisons de l'abandon du traitement les plus fréquentes ont été les céphalées (0,5 %) et les étourdissements (0,3 %).

Dans les essais cliniques comparatifs, les effets indésirables s'étant produits le plus fréquemment étaient les suivants : céphalées (6,7 %), étourdissements (4,8 %), toux (3,2 %) et fatigue (2,9 %). La toux était non productive, persistante et disparaissait après l'arrêt du traitement. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Toux**).

Tableau 1 : Effets indésirables observés dans les essais cliniques comparatifs chez ≥ 1 % des sujets sous quinapril/hydrochlorothiazide (HCTZ)

Effet indésirable	<u>Quinapril / HCTZ</u> N = 943 (% de patients)	<u>Quinapril</u> N = 799 (% de patients)
Corps entier		
Asthénie	1,1	1,2
Fatigue	2,9	2,0
Céphalées	6,7	4,8
Dorsalgie	1,5	0,7
Douleurs thoraciques	1,0	1,2
Infection virale	1,9	2,0
Système cardiovasculaire		
Vasodilatation	1,0	0,4
Appareil digestif		

Effet indésirable	Quinapril / HCTZ N = 943 (% de patients)	Quinapril N = 799 (% de patients)
Dyspepsie	1,2	1,9
Nausées et/ou vomissements	1,8	2,0
Diarrhée	1,4	1,7
Douleurs abdominales	1,7	1,6
Appareil locomoteur		
Myalgie	2,4	0,9
Système nerveux		
Étourdissements	4,8	2,7
Insomnie	1,2	1,5
Somnolence	1,2	0,9
Vertiges	1,0	0,3
Système respiratoire		
Pharyngite	1,1	1,4
Rhinite	2,0	3,0
Bronchite	1,2	1,3
Toux	3,2	2,7
Infection des voies respiratoires	1,3	1,1

Effets indésirables cliniques, liés ou non au traitement, observés chez $\geq 0,5$ % à < 1 % des patients traités par le quinapril et l'hydrochlorothiazide lors des essais cliniques comparatifs ou non, et effets moins fréquents, significatifs sur le plan clinique, observés dans le cadre d'essais cliniques ou de la pharmacovigilance :

Système cardiovasculaire : hypotension, palpitations, tachycardie;

Appareil digestif : sécheresse de la bouche et de la gorge, flatulence, pancréatite;

Appareil respiratoire : dyspnée, sinusite;

Peau et annexes : alopecie, érythème polymorphe, érythrodermie, pemphigus, prurit, éruption cutanée;

Système nerveux/psychiatrie : nervosité, paresthésie;

Appareil génito-urinaire : impuissance, infection urinaire;

Autres : arthralgie, anémie hémolytique, œdème périphérique.

Des effets indésirables rares, ne figurant pas dans la liste précédente, ont été rapportés lors de l'administration de l'hydrochlorothiazide et du quinapril séparément ou en association :

- Système cardiovasculaire :** flutter auriculaire, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque, ischémie myocardique, angéite nécrosante, accident ischémique transitoire, vasodilatation. Une hypotension orthostatique peut survenir, surtout chez les patients âgés avec réduction du volume plasmatique, et peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques et les stupéfiants.
- Appareil digestif :** anorexie, selles sanguinolentes, constipation, crampes, irritation gastrique, hémorragie digestive, ictère (cholostatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite;
- Troubles oculaires :** myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle, Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide**);
- Appareil respiratoire :** troubles respiratoires, y compris pneumonite, asthme, enrrouement;
- Peau et annexes :** eczéma, photosensibilité, éruption, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire;
- Système nerveux :** amnésie, anxiété, confusion, paralysie de la face, paresthésie, polynévrite, xanthopsie;
- Hématologie :** agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, purpura, thrombocytopenie;
- Appareil génito-urinaire :** dysurie, glycosurie, hématurie, atteinte rénale, polyurie;
- Sens :** altération du goût, acouphène, vision trouble transitoire;
- Maladies congénitales et génétiques :** affections fœtales et néonatales, notamment anurie, hypotension, oligoamnios, hypoplasie crânienne, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes**);
- Autres :** allergie, réactions anaphylactiques, arthrite, frissons, déshydratation, œdème de la face, fièvre, fracture, spasme musculaire, agitation, faiblesse, gain pondéral;
- Anomalies dans les résultats d'examen de laboratoire :** hyperazotémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hyperlipidémie transitoire, diminution du nombre de globules blancs.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Agents modifiant l'activité sympathique	--		On peut utiliser avec prudence des agents qui ont un effet sur l'activité des nerfs sympathiques (tels que les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénergiques). Les bêtabloquants produisent un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui du quinapril.
Agents augmentant la kaliémie	--	Étant donné que le quinapril diminue la sécrétion d'aldostérone, une augmentation du taux plasmatique de potassium peut survenir.	Les diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, les suppléments potassiques et les autres médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique doivent être administrés avec prudence, en vérifiant souvent la kaliémie, car ces agents peuvent provoquer une augmentation importante du taux sanguin de potassium. On doit aussi employer avec prudence les succédanés de sel à base de potassium. Puisque l'association quinapril/HCTZ contient un diurétique, l'ajout d'un diurétique d'épargne potassique n'est pas recommandé.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	E	En présence d'hydrochlorothiazide, ces substances peuvent aggraver l'hypotension orthostatique.	La consommation d'alcool, de barbituriques et de stupéfiants doit être évitée, particulièrement lors de la mise en route du traitement.
Médicaments contenant de l'aliskirène	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'administration d'un inhibiteur de l'ECA avec un médicament contenant de l'aliskirène est déconseillée en raison du risque accru d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale.	L'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints : <ul style="list-style-type: none"> • de diabète (type 1 ou 2); • d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²); • d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L); ou • d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension. Il n'est pas recommandé chez les autres patients (voir CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Double inhibition du système rénine-angiotensine)
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	On doit surveiller le taux de potassium sérique.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de l'ECA	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'administration d'un inhibiteur de l'ECA avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est déconseillée en raison du risque accru d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et d'altérations de la fonction rénale, dont l'insuffisance rénale.	L'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ en concomitance avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients atteints : <ul style="list-style-type: none"> • de diabète qui présentent une atteinte des organes cibles; • d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m²); • d'hyperkaliémie (> 5 mmol/L); ou • d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension. Il n'est pas recommandé chez les autres patients (voir CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine).
Résines échangeuses d'ions – chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine)	EC	Les chélateurs des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans le tube digestif et en diminuent l'absorption gastro-intestinale de 43 à 85 %. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires a réduit l'absorption de l'hydrochlorothiazide de 30 à 35 %.	On doit administrer le diurétique thiazidique de 2 à 4 heures avant ou 6 heures après la prise d'un chélateur des acides biliaires, et maintenir une séquence d'administration constante. Il faut surveiller la tension artérielle et augmenter la dose du diurétique thiazidique au besoin.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antidiabétiques (p. ex. insuline, hypoglycémiant oraux, sitagliptine)	EC	<p>Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la résistance à l'insuline et provoquer une hypoglycémie chez les diabétiques qui prennent de l'insuline ou des hypoglycémiant par voie orale.</p> <p>L'hyperglycémie causée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.</p> <p>Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la DPP-4 peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke.</p>	<p>Une surveillance étroite des patients diabétiques s'impose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie/hyperglycémie et diabète).</p> <p>On doit surveiller la glycémie, administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour maintenir une concentration sérique adéquate, et régler la posologie des antidiabétiques au besoin (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie, hyperglycémie et diabète).</p> <p>La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la DPP-4, ou vice versa (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke).</p>
Agents antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide, le méthotrexate et les inhibiteurs de la mTOR (p. ex. temsiralimus, évérolimus)	E, EC	<p>La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et d'agents cytotoxiques peut réduire l'excrétion rénale de ces derniers et en accroître les effets myélotodpressifs.</p> <p>Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke.</p>	<p>On doit surveiller de près les paramètres hématologiques chez les patients qui reçoivent ces agents en association. Il peut être nécessaire de régler la dose des agents cytotoxiques.</p> <p>La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de la mTOR, ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke).</p>
Suppléments de calcium et de vitamine D	E	Les diurétiques thiazidiques diminuent l'excrétion rénale du calcium et augmentent la libération du calcium par les os.	On doit surveiller la calcémie, surtout en cas de prise concomitante de fortes doses d'un supplément de calcium. Une diminution de la dose ou l'arrêt du supplément de calcium et/ou de vitamine D peut s'avérer nécessaire.
Carbamazépine	E	La carbamazépine peut provoquer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi avec des diurétiques thiazidiques peut aggraver l'hyponatrémie.	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Traitement diurétique concomitant	--	Les patients qui prennent en même temps un inhibiteur de l'ECA et un diurétique, surtout lorsque le traitement diurétique vient de commencer, peuvent parfois	On peut réduire le risque de réaction hypotensive après la première dose de quinapril en interrompant le traitement diurétique ou en augmentant l'apport de sel (sauf chez les patients atteints

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		connaître une chute excessive de leur tension artérielle après la mise en route du traitement.	d'insuffisance cardiaque) avant de commencer le traitement par le quinapril. S'il est impossible d'interrompre le traitement diurétique, la dose initiale de quinapril doit être diminuée en conséquence et le patient, gardé sous étroite observation pendant quelques heures après la première dose et jusqu'à ce que sa tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).
Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH)	T	L'administration de ces agents avec l'hydrochlorothiazide peut intensifier la déplétion électrolytique, en particulier l'hypokaliémie.	On doit surveiller le taux de potassium sérique, et régler la dose des médicaments, au besoin.
Digoxine	EC	Les perturbations électrolytiques causées par les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque d'intoxication par la digoxine, laquelle peut provoquer une arythmie mortelle.	La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Il faut surveiller de près les concentrations d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou régler la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Médicaments qui altèrent la motilité gastro-intestinale (les anticholinergiques, comme l'atropine, et les agents favorisant la motilité gastro-intestinale, comme la métoclopramide et la dompéridone)	EC, T	Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique. Inversement, les agents qui favorisent la motilité gastro-intestinale peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Un réglage de la dose du diurétique thiazidique peut être nécessaire.
Sels d'or	E	Des réactions nitritoïdes (symptômes comprenant rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été signalées en de rares occasions chez des patients traités en même temps par des sels d'or injectables (aurothiomalate de sodium) et un inhibiteur de l'ECA, dont TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.	
Médicaments prescrits contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxidase)	T, ECR	L'hyperuricémie provoquée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter la	Un réglage de la dose des médicaments contre la goutte peut être nécessaire.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	
Lithium	EC	Les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs de l'ECA réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui augmente le risque d'intoxication par ce dernier.	En règle générale, l'emploi concomitant de lithium et de diurétiques thiazidiques ou d'inhibiteurs de l'ECA est déconseillé. Si l'on juge qu'une telle association est nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller sa concentration sérique de près.
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre	---	Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui reçoivent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre, ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke).
Anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)	EC	<p>Deux types d'interactions sont possibles entre TEVA-QUINAPRIL/HCTZ et les AINS :</p> <p>Interactions avec l'inhibiteur de l'ECA compris dans TEVA-QUINAPRIL/HCTZ : Chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients ayant une atteinte rénale, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, et d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril, peut entraîner une dégradation de la fonction rénale, voire une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.</p> <p>Les AINS peuvent atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril.</p> <p>Interactions avec le diurétique compris dans TEVA-QUINAPRIL/HCTZ : Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales causée par un AINS et</p>	Si l'on juge qu'une telle association est requise, surveiller de près la fonction rénale, le taux de potassium sérique et la tension artérielle. Un réglage de la posologie peut s'avérer nécessaire.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		entraînant la réduction du flux sanguin rénal, accompagnée d'une baisse de la filtration glomérulaire induite par un diurétique thiazidique, peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement à risque.	
Autres antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthylidopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et inhibiteurs directs de la rénine).	
Amines pressives (p. ex. la noradrénaline)	--	En présence de diurétiques thiazidiques, une diminution des effets des amines pressives peut survenir, mais elle n'est pas suffisamment importante pour empêcher l'utilisation de ces agents.	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram, la sertraline)	T, E	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et d'ISRS peut aggraver l'hyponatrémie.	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Sirolimus (agent immuno-suppresseur inhibiteur de la mTOR)	EC	Les receveurs d'organe qui prennent en concomitance du sirolimus peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème de Quincke.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients traités par le sirolimus, ou <i>vice versa</i> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke).
Myorelaxants dérivés du curare (p. ex. la tubocurarine)	E	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants, dont les dérivés du curare.	
Tétracycline	--	L'emploi concomitant de tétracycline et de quinapril a diminué (de 28 à 37 %) l'absorption de la tétracycline chez des volontaires en bonne santé, à cause du carbonate de magnésium présent dans l'excipient de la préparation.	On doit tenir compte de cette interaction lors de l'emploi concomitant de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ et de tétracycline ou d'autres médicaments ayant des interactions avec le magnésium.
Topiramate	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent	On doit surveiller les concentrations de potassium et de topiramate. Utiliser un

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		causer une augmentation des concentrations sériques de topiramate.	supplément de potassium ou régler la dose de topiramate, au besoin.
Produits contenant du triméthoprime (sulfaméthoxazole/triméthoprime)	E	Chez les patients âgés ou ceux qui présentent une atteinte rénale, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et de l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime a été associée à des cas d'hyperkaliémie grave, laquelle est probablement due aux effets hyperkaliémisants du triméthoprime.	La prudence et une surveillance adéquate de la kaliémie s'imposent lorsqu'on administre l'association quinapril/HCTZ en concomitance avec des produits qui contiennent du triméthoprime.

Légende : E = Exposé; ECR = Étude de cohorte rétrospective; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Le taux et le degré d'absorption du quinapril diminuent modérément (d'environ 25 à 30 %) quand les comprimés sont pris pendant un repas riche en matières grasses. Il n'y a cependant pas d'effet sur l'absorption du quinapril quand il est pris avec un repas ordinaire.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été démontrée.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Aucun effet sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été mis évidence.

Effets du médicament sur le style de vie

Aucun effet sur le style de vie n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie doit être adaptée à chaque cas. L'association fixe ne doit pas servir pour le traitement initial. La dose de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) doit être déterminée par le réglage de la dose de chaque composant.

Lorsque la dose de chaque composant a été réglée et que l'effet a été bénéfique pour le patient, on peut administrer TEVA-QUINAPRIL/HCTZ si les doses ainsi réglées et le schéma posologique peuvent être respectés au moyen de l'association fixe (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans certains cas, une administration biquotidienne peut s'avérer nécessaire.

Les patients n'ont généralement pas besoin d'une dose d'hydrochlorothiazide > 50 mg par jour, surtout lorsqu'ils prennent aussi d'autres antihypertenseurs.

Posologie recommandée et réglage posologique

Monothérapie : La dose initiale de quinapril recommandée chez les patients ne prenant pas de diurétique est de 10 mg, 1 fois par jour. On peut envisager le recours à une dose initiale de 20 mg, 1 fois par jour, chez les patients qui ne sont ni âgés, ne présentant aucune atteinte rénale ni insuffisance cardiaque concomitante, et qui ne présentent pas de déplétion du volume des liquides (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension**). La posologie doit ensuite être réglée selon l'effet du traitement sur la tension artérielle (TA), généralement à intervalles de 2 à 4 semaines. Il ne faut pas dépasser 40 mg par jour.

Chez certains patients traités 1 fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut en juger en mesurant la TA tout de suite avant la prise du médicament, ce qui permet de déterminer si la stabilisation de la tension artérielle est bien maintenue pendant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, on doit envisager soit 2 prises par jour pour une même dose totale par 24 heures, soit une augmentation de la dose. Lorsqu'on n'obtient pas une maîtrise suffisante de la TA à l'aide du quinapril seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'adjonction du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose de quinapril.

Traitement diurétique concomitant : Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après la dose initiale de quinapril. Elle est plus susceptible de survenir chez les patients prenant déjà un diurétique. Il est conseillé d'interrompre, dans la mesure du possible, l'administration du diurétique pendant 2 ou 3 jours avant de commencer le traitement par le quinapril, en vue de diminuer le risque de réaction hypotensive (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire, Hypotension**). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 5 mg de quinapril sous étroite surveillance médicale pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la TA. On réglera ensuite graduellement la posologie du quinapril (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Réglage posologique chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale : Consulter les rubriques **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions anaphylactoïdes au cours de la dialyse, pour l'utilisation chez les patients en hémodialyse**. Le quinapril doit être administré les jours où le patient ne subit pas de dialyse.

Réduire la dose initiale conformément aux directives ci-dessous :

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose initiale maximale recommandée (mg)
> 60	10
30 – 60	5
10 - 30	2,5
< 10	Données insuffisantes pour recommander une dose

On augmentera ensuite graduellement la posologie (comme il est expliqué ci-dessus sous Monothérapie) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Lorsqu'un traitement diurétique concomitant est nécessaire en présence d'insuffisance rénale grave, on recommande d'administrer avec le quinapril un diurétique de l'anse plutôt qu'un diurétique thiazidique. TEVA-QUINAPRIL/HCTZ n'est donc pas recommandé dans les cas d'insuffisance rénale grave.

Posologie chez les personnes âgées : La dose initiale de quinapril recommandée chez les personnes âgées est de 10 mg, 1 fois par jour (selon la fonction rénale); on doit ensuite augmenter graduellement la dose (comme il est expliqué ci-dessus sous Monothérapie) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

SURDOSAGE

On ne dispose pas de données en ce qui concerne le surdosage du chlorhydrate de quinapril et de l'hydrochlorothiazide. Les manifestations cliniques les plus probables consisteraient en des symptômes imputables à une hypotension artérielle grave, qu'on doit normalement traiter par expansion volumique à l'aide d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % administrée par voie intraveineuse. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

Les signes et symptômes le plus souvent observés avec un surdosage d'hydrochlorothiazide en monothérapie sont ceux imputés à une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et à une déshydratation due à une diurèse excessive. Si des glucosides digitaliques ont également été administrés, l'hypokaliémie peut accentuer l'arythmie cardiaque.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) est une association fixe qui combine l'action antihypertensive d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), le chlorhydrate de quinapril, à celle d'un diurétique, l'hydrochlorothiazide. Durant les études cliniques, l'administration de cette association a produit une réduction plus marquée de la tension artérielle (TA) que l'administration d'agents uniques.

Pharmacodynamie

Quinapril : Le quinapril est un inhibiteur de l'ECA non peptidique et non sulfhydrylique. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidylique qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice. Après son absorption, le quinapril est rapidement déstéréifié en quinaprilate (diacide de quinapril), son principal métabolite actif. Il agit surtout par inhibition de l'ECA circulante et tissulaire, et diminue l'activité vasopressive et la sécrétion d'aldostérone. Bien que la diminution de sécrétion d'aldostérone soit faible, elle se traduit entre autres par une petite élévation du taux plasmatique de

K⁺ (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). La levée du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

L'ECA est identique à la kininase II. Il se peut, par conséquent, que le quinapril entrave la dégradation de la bradykinine, puissant vasodilatateur peptidique. On ne sait toutefois pas si ce mécanisme concourt aux effets thérapeutiques du quinapril.

Selon les études effectuées chez l'animal, l'effet antihypertensif du quinapril dure plus longtemps que son effet inhibiteur sur l'ECA circulante. L'inhibition de l'ECA tissulaire est davantage en corrélation avec la durée des effets antihypertensifs, ce qui peut s'expliquer par les caractéristiques de liaison à l'enzyme.

L'administration du quinapril à des doses de 10 à 40 mg à des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle se traduit par une baisse de la TA aussi bien en position assise que debout, avec très peu d'effet sur la fréquence cardiaque. L'action antihypertensive commence en l'espace de 1 heure et atteint habituellement son maximum de 2 à 4 heures après la prise du médicament. Il faut parfois de 2 à 4 semaines de traitement pour atteindre la baisse tensionnelle maximale chez certains patients. Aux doses recommandées, les effets antihypertensifs se maintiennent, dans la plupart des cas, pendant tout l'intervalle posologique de 24 heures. Quoique la courbe dose-réponse soit plutôt aplatie, une dose de 40 mg s'est révélée un peu plus efficace au moment du creux que des doses de 10 à 20 mg. Deux prises par jour ont aussi eu tendance à abaisser un peu plus la TA qu'une seule prise par jour, avec la même dose totale quotidienne. Pendant le traitement de longue durée, l'effet antihypertensif du quinapril s'est maintenu, sans signe de perte d'efficacité. Les explorations hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle indiquent que la diminution de la TA due au quinapril s'accompagne d'une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la résistance vasculaire rénale, en modifiant peu ou sans modifier du tout la fréquence et l'index cardiaques. On a constaté une augmentation de la circulation rénale, jugée non significative, ainsi que des variations minimales, voire nulles, de la filtration glomérulaire ou de la fraction de filtration.

Hydrochlorothiazide : L'hydrochlorothiazide agit directement sur les reins pour augmenter l'excrétion du sodium et du chlorure et du volume d'eau qui les accompagne. L'hydrochlorothiazide augmente également l'excrétion du potassium et du bicarbonate et réduit celle du calcium.

Grâce à son effet diurétique, l'hydrochlorothiazide augmente l'activité rénine plasmatique et la sécrétion d'aldostérone, réduit le potassium sérique et augmente la perte potassique dans l'urine. L'administration du quinapril inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et tend à atténuer la perte potassique associée à l'hydrochlorothiazide.

On ne connaît pas encore le mécanisme sous-jacent de l'activité antihypertensive des diurétiques. L'administration prolongée de l'hydrochlorothiazide diminue la résistance vasculaire périphérique; cependant, cela peut être le résultat de la modification de l'équilibre sodique.

Quinapril/hydrochlorothiazide : Administrés ensemble, le quinapril et l'hydrochlorothiazide produisent des effets antihypertensifs presque additifs.

Pharmacocinétique

Quinapril : Après l'administration du quinapril par voie orale, le pic plasmatique du quinapril est atteint en 1 heure. D'après la quantité de quinapril et de ses métabolites retrouvée dans l'urine, on sait qu'au moins 60 % du quinapril sont absorbés. Après son absorption, le quinapril est déstéréifié en son principal métabolite actif, le quinaprilate (diacide de quinapril), inhibiteur puissant de l'ECA, et en d'autres métabolites inactifs mineurs. La demi-vie apparente du quinapril dans le plasma est d'environ 1 heure. Le pic plasmatique du quinaprilate est atteint environ 2 heures après la prise du quinapril par voie orale. Le quinaprilate est éliminé principalement par voie rénale, avec une demi-vie d'accumulation réelle d'environ 3 heures. La demi-vie d'élimination plasmatique du quinaprilate est d'environ 2 heures, avec une phase finale prolongée de 25 heures. Le quinapril et le quinaprilate circulants se fixent aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 %.

Le taux et le degré d'absorption du quinapril diminuent modérément (d'environ 25 à 30 %) quand les comprimés sont pris pendant un repas riche en matières grasses. Il n'y a cependant pas d'effet sur l'absorption du quinapril quand il est pris avec un repas ordinaire.

Selon les études chez le rat, le quinapril et ses métabolites ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique.

Hydrochlorothiazide : Après l'administration de l'hydrochlorothiazide par voie orale, la diurèse commence en 2 heures, atteint son pic en près de 4 heures et dure de 6 à 12 heures. Environ 50 à 80 % de l'hydrochlorothiazide sont absorbés. L'hydrochlorothiazide est excrété sous forme inchangée par les reins. Une surveillance d'au moins 24 heures des concentrations plasmatiques indique que la demi-vie plasmatique varie entre 4 et 15 heures. Au moins 61 % de la dose orale sont éliminés sous forme inchangée après 24 heures. L'hydrochlorothiazide franchit la barrière placentaire, mais pas la barrière hématoencéphalique.

Quinapril/hydrochlorothiazide : L'administration concomitante de quinapril et d'hydrochlorothiazide n'a que peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité ou la pharmacocinétique de chacun de ces agents.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

Quinapril : Les effets thérapeutiques semblent être les mêmes chez les sujets âgés (> 65 ans) que chez les adultes plus jeunes prenant la même dose quotidienne, sans augmentation des effets indésirables chez les personnes âgées.

Race

Quinapril : L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est généralement inférieur chez les sujets de race noire que chez ceux des autres races.

Insuffisance rénale et hépatique

Quinapril : Les études de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'une néphropathie terminale, ou soumis à une hémodialyse chronique ou à une dialyse péritonéale ambulatoire continue, indiquent que la dialyse a peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilate.

L'élimination du quinapril et du quinaprilate chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale est semblable à celle observée lorsque la fonction rénale est normale, jusqu'à ce que la clairance de la créatinine baisse à 60 mL/min ou moins. Lorsque la clairance de la créatinine est < 60 mL/min, le pic et le creux sériques du quinaprilate augmentent, de même que sa demi vie apparente, et le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre peut être plus long. L'élimination du quinaprilate peut être moindre chez les sujets âgés (> 65 ans) et chez ceux atteints d'insuffisance cardiaque; cette diminution est imputable à une insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). La concentration plasmatique du quinaprilate diminue en présence de cirrhose alcoolique, par manque de déstérification du quinapril.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable, entre 15 °C et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés à association fixe TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) se présentent en trois teneurs de chlorhydrate de quinapril et d'hydrochlorothiazide :

- **TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 10 mg/12,5 mg** : Contient 10 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Comprimés roses, ovales, biconvexes, pelliculés, sécables en 2 parties égales des 2 côtés, et portant l'inscription gravée N | N sur un côté et **10 | 12.5** sur l'autre côté.
- **TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20 mg/12,5 mg** : Contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Comprimés roses, triangulaires, biconvexes, pelliculés, sécables en 2 parties égales et portant l'inscription gravée **20** et **12.5** sur un côté et N sur l'autre côté.
- **TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20 mg/25 mg** : Contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Comprimés roses, ronds, biconvexes, pelliculés et portant l'inscription gravée N sur un côté et **20** au-dessus de **25** sur l'autre côté.

Offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Composition

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ contient les ingrédients inactifs suivants : Carbonate de magnésium, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de

fer jaune, oxyde de fer rouge, phosphate de calcium (dibasique) anhydre, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : **chlorhydrate de quinapril**

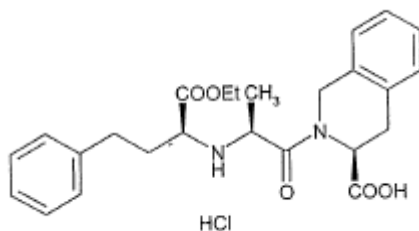
Dénomination commune : chlorhydrate de quinapril

Nom chimique : 1. Monochlorhydrate de l'acide [3S-[2[R*(R*)],3R*]]-2-[2-[[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique
2. Monochlorhydrate de l'acide (S)-2-[(S)-1-Carboxy-3-phénylpropyl]alanyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique 1-éthyl ester

Formule moléculaire : $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 474,99

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Solide blanc à blanc cassé avec parfois une trace rosée.

Solubilité : Librement soluble dans des solvants aqueux.

Point de fusion : Fusion avec décomposition à 120 °C

Constantes de dissociation : $pK_{a1} = 5,3$; $pK_{a2} = 3,4$; $pK_{a3} = 3,1$

Profil de solubilité et pH en milieu aqueux :

pH de la solution-tampon	Solubilité en mg/ml	Dose/Solubilité* (mL) (comprimé à 40 mg)
1	> 2	< 20
2	> 2	< 20
3	> 2	< 20
4	> 2	< 20
5	> 2	< 20
6	> 2	< 20
7	> 2	< 20
8	> 2	< 20

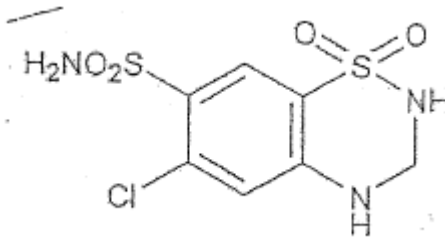
Substance médicamenteuse : **Hydrochlorothiazide**

Nom chimique : 1. 1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide
2. 1,1-dioxyde de 6-chloro-3,4 dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 297,74

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanc cassé

Solubilité : Quasi insoluble dans l'eau, mais librement soluble dans une solution d'hydroxyde de sodium.

Constantes de dissociation : $pK_{a1} = 7,9$; $pK_{a2} = 9,2$

Profil de solubilité et pH en milieu aqueux :

Solvant	pH de la solution-tampon	Solubilité en mg/mL	Dose/Solubilité* (mL) (comprimés d'hydrochlorothiazide à 25 mg)
0,1N acide chlorhydrique	1,0	0,608	< 50
0.1N solution-tampon acétique	4,5	0,623	< 50
Suc intestinal artificiel	7,5	1,09	< 25
0.05 M solution-tampon de borate	8,9	1,03	< 25

ESSAIS CLINIQUES

Les tableaux ci-dessous présentent une comparaison des paramètres de biodisponibilité de deux types de comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide à 20/12,5 mg — TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (Teva Canada Limitée, Canada) et Accuretic^{MD} (Pfizer Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à trois variables indépendantes menée à l'insu chez 48 sujets de sexe masculin à jeun en bonne santé répartis aléatoirement dans chaque groupe de traitement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p style="text-align: center;">Quinapril (1 × 20/12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ % (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	140,28 146,83 (34,93)	140,23 144,19 (26,68)	100,04	95,59 – 104,70
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	146,08 152,54 (33,70)	146,10 149,95 (25,62)	99,98	95,67 – 104,48
C _{max} (ng/mL)	128,89 137,27 (35,21)	130,53 138,89 (36,37)	98,74	88,89 – 109,69
t _{max} [§] (h)	0,703 (34,30)	0,700 (36,60)		
t _{1/2} [§] (h)	0,87 (22,30)	0,92 (20,00)		

* Comprimés TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20/12,5 mg (Fabriqués pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés Accuretic^{MD} à 20/12,5 mg (Pfizer Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) ou de médiane (intervalle) uniquement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Hydrochlorothiazide (1 × 20/12,5 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ % (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	490,17	482,37	101,62	98,71 – 104,60
	502,90 (19,10)	495,44 (18,87)		
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	515,29	506,80	101,67	98,95 – 104,47
	528,88 (19,60)	520,31 (18,84)		
C _{max} (ng/mL)	76,06	75,77	100,39	94,88 – 106,21
	78,31 (22,85)	77,93 (22,13)		
t _{max} [§] (h)	2,26 (39,47)	2,19 (41,82)		
t _{1/2} [§] (h)	9,22 (10,28)	9,15 (7,34)		

* Comprimés TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20/12,5 mg (Fabriqués pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés Accuretic^{MD} à 20/12,5 mg (Pfizer Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) ou de médiane (intervalle) uniquement.

Les tableaux ci-dessous présentent une comparaison des paramètres de biodisponibilité de deux types de comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide à 20/25 mg — TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (Teva Canada Limitée, Canada) et Accuretic^{MD} (Pfizer Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d'une étude de bioéquivalence croisée à trois variables indépendantes menée à l'insu chez 49 sujets de sexe masculin à jeun en bonne santé répartis aléatoirement dans chaque groupe de traitement.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p style="text-align: center;">Quinapril (1 × 20/25 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) (moindres carrés)	IC _{90 %} (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	136,72 144,53 (36,27)	136,11 143,74 (33,40)	100,45	95,80 – 105,32
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	140,35 148,10 (35,55)	140,43 148,27 (33,04)	99,95	95,38 – 104,74
C _{max} (ng/mL)	136,95 150,08 (43,16)	136,63 147,42 (42,42)	100,23	89,88 – 111,78
t _{max} [§] (h)	0,672 (47,40)	0,638 (35,14)		
t _{1/2} [§] (h)	0,85 (15,47)	0,89 (19,11)		

* Comprimés TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20/25 mg (Fabriqués pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés Accuretic^{MD} à 20/25 mg (Pfizer Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) ou de médiane (intervalle) uniquement.

<p align="center">Hydrochlorothiazide (1 × 20/25 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) (moindres carrés)	IC ₉₀ % (%)
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	888,47 902,66 (18,97)	905,14 913,91 (15,73)	98,16	95,08 – 101,34
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	945,37 961,39 (19,57)	958,56 968,14 (15,92)	98,62	95,65 – 101,69
C _{max} (ng/mL)	143,58 148,26 (25,42)	147,74 152,25 (26,29)	97,18	90,68 – 104,16
t _{max} § (h)	2,07 (37,33)	2,14 (40,68)		
t _{1/2} § (h)	9,90 (12,80)	9,75 (10,64)		

* Comprimés TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à 20/25 mg (Fabriqués pour Teva Canada Limitée).

† Comprimés Accuretic^{MD} à 20/25 mg (Pfizer Canada Inc., Canada), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) ou de médiane (intervalle) uniquement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Quinapril : Mode d'action

Études in vitro : Le quinapril s'est révélé un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) à la fois dans le plasma et dans les tissus. Dans les analyses utilisant du plasma humain comme source d'ECA, la forme diacide du quinapril (quinaprilate) a fait preuve d'un plus grand pouvoir d'inhibition de l'activité de l'ECA que le quinapril ($6,4 \times 10^{-10}$ M et $8,4 \times 10^{-8}$ M, respectivement). Dans les fragments d'aorte prélevés chez le lapin et le rat, le quinapril (10^{-7} M, 10^{-5} M) a en particulier inhibé les réactions contractiles provoquées par l'angiotensine I (contraction de 50 % à une concentration d'angiotensine I d'environ 10^{-7} M et 10^{-6} M, respectivement), mais il n'a eu aucun effet sur les contractions provoquées par l'angiotensine II et le chlorure de potassium.

Études in vivo : Après l'administration par voie orale d'une dose de quinapril, de captopril ou d'énalapril (de 0,1 à 3 mg/kg) à des rats conscients normotendus, on a évalué *in vivo* l'inhibition de l'ECA dans le plasma selon la diminution de la réaction vasopressive à l'administration intraveineuse d'angiotensine I, d'angiotensine II, de noradrénaline et de bradykinine. Le quinapril a provoqué une diminution de la réaction vasopressive qui était fonction de la dose (44 % à la dose de 0,1 mg/kg, 81 % à celle de 0,3 mg/kg) après l'administration d'angiotensine I (0,32 µg/kg par voie i.v.) et il a accentué la réaction à la bradykinine (154 % après une dose de 0,3 mg/kg de

quinapril), mais il n'a pas eu d'effet sur les réactions à l'angiotensine II et à la noradrénaline. Le quinapril a eu une activité équivalente à celles du captopril et de l'énalapril, mais avec une action de plus longue durée que le captopril. Chez le chien conscient, l'administration orale de quinapril (de 0,1 à 3 mg/kg) s'est traduite par une inhibition de l'ECA plasmatique comparable à celles causées par l'énalapril et le captopril.

Chez des sujets humains, le quinapril à doses orales uniques de 10 à 20 mg par jour a produit une inhibition de 95 à 100 % de l'activité de l'ECA plasmatique une demi-heure après l'administration de la dose, avec une inhibition > 80 % persistant 24 heures après l'administration de la dose. L'administration de doses multiples de quinapril à des sujets humains pendant 12 semaines (de 20 à 80 mg/jour) a confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et a révélé que le médicament provoque des diminutions correspondantes de l'angiotensine II, avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique. L'administration en 1 seule prise ou en 2 prises par jour n'a pas modifié les résultats.

Hydrochlorothiazide

Prière de consulter la monographie du produit pour obtenir des renseignements sur la pharmacologie de l'hydrochlorothiazide.

Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide : Activité antihypertensive

Études chez l'animal : Chez des rats spontanément hypertendus, l'association quinapril/hydrochlorothiazide administrée pendant 3 jours était plus efficace que le quinapril ou l'hydrochlorothiazide en monothérapie. Administrés seuls, le quinapril (0,3 mg/kg, par voie orale) et l'hydrochlorothiazide (30 mg/kg par voie orale) ont réduit la TA de $\leq 17\%$ et 16% respectivement ($p > 0,05$). L'activité rénine plasmatique était 3 fois plus grande avec l'hydrochlorothiazide. L'association quinapril/hydrochlorothiazide (0,3 et 30 mg/kg, par voie orale) a entraîné une réduction significative de la TA les 1^{er} et 2^e jours, et la réduction s'est maintenue (28 à 32%) le 3^e jour.

Chez des chiens à 2 reins présentant une hypertension périnéphrétique chronique, ni le quinapril ni l'énalapril n'ont eu d'effet antihypertensif à des doses orales ≤ 10 mg/kg. L'augmentation de l'activité rénine plasmatique n'a été que transitoire dans ce modèle. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide (10 mg/kg par voie orale) et de quinapril (10 mg/kg par voie orale) à des chiens prétraités à l'hydrochlorothiazide (10 mg/kg pendant 1 jour) a permis de réduire la TA moyenne de 35 mmHg. Dans ce modèle, l'hydrochlorothiazide en monothérapie n'a pas eu d'effets significatifs sur la TA pendant une période de 24 heures.

Études cliniques : Deux études cliniques comparatives ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association quinapril et hydrochlorothiazide, par rapport à chacun de ces composants administrés en monothérapie, chez des patients présentant une hypertension essentielle. Le traitement d'association a entraîné, dans une mesure statistiquement significative, une réduction plus marquée de la tension artérielle diastolique que chaque composant en monothérapie. Durant une étude comparative avec placebo, lorsque le chlorhydrate de quinapril (10 mg et 40 mg) et l'hydrochlorothiazide (12,5 mg et 25 mg) ont été administrés seuls ou en association, la réduction

moyenne de la TAD (au creux) obtenue avec le quinapril en monothérapie a varié de 7,3 à 10,3 mmHg, et celle obtenue avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie s'est chiffrée entre 7,2 et 11,4 mmHg. L'association des 2 composants a produit une réduction moyenne de la TAD de 8,2 à 14,9 mmHg, alors que le placebo n'a permis une réduction que de 2,2 mmHg en moyenne.

TOXICOLOGIE

Chlorhydrate de quinapril

Toxicité aiguë : Le tableau 2 résume la toxicité aiguë du quinapril après son administration par voie orale et par voie intraveineuse.

Tableau 2 : Toxicité aiguë du quinapril

Espèce	Sexe	Voie d'administration	Dose létale médiane (mg/kg)
Souris	Mâle	voie orale	1492 – 2150
	Femelle	voie orale	1440 – 2005
	Mâle	i.v.	504
	Femelle	i.v.	523
Rat	Mâle	voie orale	4280
	Femelle	voie orale	3541
	Mâle	i.v.	158 – 300
	Femelle	i.v.	108 – 273
Chien	Mâle et femelle	voie orale	>400

Le quinapril a fait la preuve d'une toxicité aiguë de faible importance. Les signes cliniques de toxicité chez la souris comme chez le rat ont été une dépression ou une hypoactivité, une prostration et de l'ataxie. La mortalité a atteint son maximum en 24 heures au cours des études d'administration par voie orale et en 15 minutes dans le cadre des études d'administration par voie intraveineuse. Les doses orales ne provoquant pas de symptômes se sont situées à 500 mg/kg chez la souris et à 1000 mg/kg chez le rat.

Durant l'étude menée chez le chien, on a administré aux animaux des doses orales croissantes de 50 à 400 mg/kg pendant 13 jours consécutifs. Des vomissements ont été observés à une dose > 150 mg/kg. La TA a diminué à mesure que la dose augmentait. À la dose de 400 mg/kg, la femelle a présenté une augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique dans le sang, une diminution des taux sanguins de sodium et de chlorure et des cylindres granuleux dans les urines. On a constaté des érosions et des ulcères gastriques chez les 2 animaux ainsi qu'une dilatation tubulaire chez la femelle.

Les tableaux 3 à 7 présentent, dans cet ordre, les résultats des études de toxicité subaiguë et chronique et des études de reproduction, de génétique et de carcinogénèse ayant porté sur le quinapril.

Le tableau 8 expose les résultats des études de toxicité sur le quinaprilate, principal métabolite actif du quinapril.

TABLEAU 3 : Études de toxicité subaiguë ayant porté sur le quinapril

Espèce	Durée (semaines)	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris	2	10	orale	TV ¹ , 125, 250, 500 750	Une mort imputée au médicament à 750 mg/kg; diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral. DMT ² environ 500 mg/kg.
Souris	13	10	orale	TV, 50, 125, 250	Inhibition du gain pondéral, diminution du poids du cœur, hyperplasie de l'appareil juxtaglomérulaire (AJG). DMT entre 50 et 125 mg/kg.
Rat	2	5	orale	TV, 200, 400, 800, 1200	Morts à 400, 800 et 1200 mg/kg; salivation, diminution de la consommation alimentaire, inhibition du gain pondéral, lésions pulmonaires, rénales et gastriques.
Rat	2	10	orale	TNT ¹ , TV, 100, 400 800	Morts à 400 et 800 mg/kg; signes respiratoires, salivation, augmentation du taux d'azote uréique dans le sang (TAUS), diminution du nombre de globules rouges (GR), de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Hct); augmentation du poids du foie, diminution du poids du cœur; œdème pulmonaire et foyers d'érosions gastriques. DMT entre 400 et 800 mg/kg.
Rat	13	12	orale	TNT, TV, 50, 250 500	Morts à 250 et 500 mg/kg; salivation, légère augmentation du TAUS, de la CPK et de la LDH; diminution du nombre de GR, de l'Hb et de l'Hct; diminution du poids du cœur, lésions pulmonaires et gastriques à ≥ 250 mg/kg; augmentation des granules de rénine dans les cellules JG. DMT entre 50 et 250 mg/kg.
Chien	2	2	orale	TV, 25, 125, 250 (125 mg 2 f.p.j.)	Pas de mort; vomissements, foyers de légère érosion et d'inflammation de l'estomac à 125 mg/kg. DMT estimée à 250 mg/kg.
Chien	13	3	orale	TV, 25, 125, 250 (125 mg 2 f.p.j.)	Vomissements sporadiques et anorexie; élévation réversible, légère à modérée, du TAUS et légère diminution du nombre de GR, de l'Hb et de l'Hct à 250 mg/kg; foyers d'érosion gastrique à ≥ 125 mg/kg, augmentations des granules de rénine dans les cellules JG; hypertrophie et hyperplasie de l'AJG. DMT entre 25 et 125 mg/kg.

1. TV = Témoins recevant le véhicule; 2. TNT = Témoins non traités. 3. DMT = Dose maximale tolérée.

TABLEAU 4 : Études de toxicité chronique ayant porté sur le quinapril

Espèce	Durée (semaines)	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat	57 ¹	30	orale	TNT ² , TV ² , 10, 50, 100	Pas de mort imputée au médicament; salivation transitoire après la dose, inhibition du gain pondéral, augmentation du TAUS, diminution de la glycémie, augmentation du taux plasmatique de rénine, diminution du poids du cœur, hypertrophie et hyperplasie de l'AJG avec augmentation des granules; modifications dégénératives des reins.
Chien	52	4	orale	TV 10, 50, 100	Pas de mort; élévation de la rénine plasmatique et des enzymes hépatiques, foyers d'inflammation chronique évolutive dans le foie à 100 mg/kg; érosion gastrique à 50 mg/kg et hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG des reins.

¹ Traitement de 52 semaines plus 4 semaines sans traitement pour certains animaux.
² TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule.

Tableau 5 : Études de reproduction ayant porté sur le quinapril					
Espèce	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Durée du traitement	Résultats
<u>Fécondité</u> Rat	12 mâles 24 femelles	orale	TV ¹ , 10, 50, 100	<u>Mâles</u> 60 jours avant la saillie <u>Femelles</u> 14 jours avant la saillie jusqu'au sevrage des petits	Pas d'effets sur la fécondité, pas d'effets indésirables sur les paramètres des petits F ₁ et pas d'effets tératogènes.
<u>Téraotlogie</u> Rat	5 femelles	orale	100, 200, 400, 600, 800	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	Pas de pouvoir tératogène. Morts maternelles à 600 et 800 mg/kg; diminution du poids des fœtus à ≥ 200 mg/kg. Pas d'effets fœtotoxiques ni tératogènes. Toxicité maternelle réversible. Fœtotoxicité et maternotoxicité graves. Avortements et morts maternelles à 4, 6 et 8 mg/kg; maternotoxicité et fœtotoxicité aux doses > 1 mg/kg. Pas d'effets tératogènes. Perte pondérale chez les mères; fréquence accrue de perte après l'implantation des œufs (embryotoxicité) aux doses de 1 et 1,5 mg/kg.
Rat	20 femelles	orale	TNT ¹ , TV, 50, 150, 300	Du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation	
Lapin	5 – 7 femelles	orale	10, 15, 25, 50, 100, 200, 400	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	
Lapin	5 femelles	orale	TV, 1, 2, 4, 6, 8	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	
Lapin	14 femelles	orale	TV 0.5, 1.0, 1.5	Du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation	
<u>Étude périnatale/postnatale</u> Rat	20 femelles	orale	TV, 25, 75, 150	Du 15 ^e jour de gestation au 20 ^e jour de lactation	Diminution du poids des petits de la naissance au 21 ^e jour après la naissance aux doses de 25, 75 et 150 mg/kg.

¹ TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule.

Tableau 6 : Études de génétique ayant porté sur le quinapril			
	Test	Doses	Résultats
<u>Mutagenicité</u>			
1) In vitro	a) Cytotoxicité initiale sur une souche de <i>Salmonella</i> b) Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	≤ 10 000 µg par boîte de Pétri 625 à 10 000 µg par boîte de Pétri	Non cytotoxique. Négatif avec ou sans activation métabolique.
2) In vitro	a) Cytotoxicité initiale b) essai de mutation ponctuelle dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	≤ 44 300 µg/mL 175 à 1400 µg/mL	Cytotoxique à ≥ 1400 µg/mL. Négatif, sans manifestation d'action directe ni d'activité promutagène.
<u>Cytogénétique</u>			
1) In vitro	a) Cytotoxicité initiale b) Essai d'échange de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	≤ 44 300 µg/mL 10,94 à 1400 µg/mL	Cytotoxique aux concentrations > 700 µg/mL. Pas d'augmentation de l'échange de chromatides sœurs à des doses de toxicité limitée ≤ 700 µg/mL, en présence d'activation métabolique ou ≤ 1400 µg/mL en l'absence d'activation métabolique. Cytotoxique à ≥ 1200 µg/mL.
2) In vitro	a) Cytotoxicité initiale b) Essai d'aberration chromosomique structurale dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>Cricetulus</i>)	≤ 2700 µg/mL 800 à 1800 µg/mL	Augmentation légère, statistiquement significative, des aberrations chromosomiques structurales avec activation métabolique; considérée insignifiante sur le plan biologique.
3) In vivo	a) Essai sur le micronoyau chez la souris	1 à 1430 µg/kg	Non clastogène; pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux.

Tableau 7 : Études de carcinogénicité ayant porté sur le quinapril					
Espèce	Durée (semaines)	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris	104	50	orale	TV ¹ , TNT ¹ , 5, 35, 75	Pas de signe de pouvoir tumorigène. Diminution du poids du cœur, néphrite et hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG.
Rat	104	65	orale	TNT, TV, 10, 50 100	Pas de signe de pouvoir tumorigène. Diminution du nombre de GR, hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG et altérations dégénératives des reins.

¹ TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule; AJG = appareil juxtaglomérulaire; GR = globules rouges.

Tableau 8 : Études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate					
Espèce	Durée (semaines)	Nombre d'animaux par sexe par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
A. Études de toxicité aiguë					
Souris	Dose unique	10	i.v.	TV ¹ , 250, 500, 1000	Pas de mort; DMT > 1000 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique.
Rat	Single-dose	10	i.v.	TV, 50, 100, 200, 300, 400	Pas de mort; DMT > 400 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique.
Chien	Doses croissantes	1	i.v.	Croissante de 1 à 240	Pas de mort; DMT > 240 mg/kg. Consommation alimentaire réduite, perte pondérale et légère augmentation du rapport
B. Études de toxicité subaiguë					
Rat	2	5	i.v.	TV, 25, 50, 100, 200	Pas de mort, de signes cliniques ni de modifications pathologiques défavorables.
Rat	4	10	i.v.	TV, 20, 100, 200	Pas de mort imputée au médicament, ni de signes cliniques; diminution du poids du cœur.
Chien	2	1	i.v.	TV, 10, 50, 100	Accélération sporadique de la fréquence cardiaque.
Chien	4	3	i.v.	TV, 10, 50, 100	Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique et macroscopique. Hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG.
¹ TV = Témoins recevant le véhicule; DMT = Dose maximale tolérée; AJG = appareil juxtaglomérulaire					

C. Études de génotoxicité

	Test	Doses	Résultats
<u>Mutagenicité</u> 1) <i>In vitro</i>	a) Cytotoxicité initiale chez <i>Salmonella</i> b) Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	≤ 1200 µg par boîte de Pétri 75 à 1200 µg par boîte de Pétri	Non cytotoxique Négatif, avec ou sans activation métabolique

Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide

La dose létale médiane sur une période de 14 jours chez la souris était de 1068/667 mg/kg de quinapril/hydrochlorothiazide. Chez le rat, elle était de 4640/2896 mg/kg. Pour le quinapril seul, la dose létale médiane par voie orale variait de 1440 à 2150 mg/kg chez la souris et de 3531 à 4280 mg/kg chez le rat. Aucun signe clinique de toxicité liée au médicament n'a été observé chez le chien à des doses de 125 à 250 fois plus grandes que la dose maximale de quinapril administrée chez l'être humain en association avec de l'hydrochlorothiazide, et à des doses de 60 à 120 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'être humain en association avec de l'hydrochlorothiazide (100/60 mg/kg chez les mâles, 200/120 mg/kg chez les femelles).

RÉFÉRENCES

1. Ferry J, Horvath A, Sedman A, et al. Influence of food on the pharmacokinetics of quinapril and its active diacid metabolite, CI-928. *J Clin Pharmacol* 1987; 27:397-399.
2. Ferry J, Cetnarowski A, Sedman A, et al. Multiple-Dose Cimetidine Administration Does Not Influence the Single-Dose Pharmacokinetics of Quinapril and Its Active Metabolite CI-928. *J Clin Pharmacol* 1988; 28:48-51.
3. Fabris B, Chen B Pusic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2):S6-S13.
4. Frank G. Overview of the clinical development of quinapril. *Clin Cardiol* 1990; 13(Suppl 7):13-18.
5. Frishman W. The safety and efficacy of quinapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension. *Clin Cardiol* 1990; 13(Suppl 7):19-25.
6. Goldstein R. The treatment of moderate to severe hypertension with ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl2):S29-S35.
7. Gupta R, Kjeldsen S, Krause L, et al. Hemodynamic effects of quinapril a novel angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:41-49.
8. Kaplan H, Taylor D, Olson S. Quinapril: Overview of preclinical data. *Clin Cardiol* 1990; 13(Suppl7):4-12.
9. Knapp L, Frank G, McLain R, et al. The safety and tolerability of quinapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl2):S47-S55.
10. Schnaper H. The management of hypertension in older patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl2):S56-S61.
11. Swartz R, Stermann B Horvath A, et al. Pharmacokinetics of Quinapril and its active metabolite quinaprilat during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:1136-41.
12. Taylor S. The treatment of mild to moderate hypertension with ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl2):S24-S28.
13. Verresen L, Waer M Vanrenterhem Y, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336:1360-1362.

14. Wadworth A, Brogden R. Quinapril: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991; 41:378-399.
15. Halstenson C, Opsahl J, Rachael K, et al. The pharmacokinetics of quinapril and its active metabolite, quinaprilat, in patients with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 1992; 32:344-350.
16. Canter D, Frank G, et al. Quinapril and hydrochlorothiazide combination for control of hypertension: assessment by factorial design. *J Human Hypertension* 1994; 8:155-162.
17. Lenz T, Schulte K, et al. Quinapril, hydrochlorothiazide, and combination in patients with moderate to severe hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15:940-946.
18. A blind, randomized, 3-way crossover, bioequivalence study of Quinapril-Hydrochlorothiazide 20-12.5 mg tablets (Teva Canada Limited, Canada) and Accuretic 20-12.5 mg (Pfizer Canada Inc.) in healthy subjects under fasting conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
19. A blind, randomized, 3-way crossover, bioequivalence study of Quinapril-Hydrochlorothiazide 20-25 mg tablets (Teva Canada Limited, Canada) and Accuretic 20-25 mg (Pfizer Canada Inc., Canada) in healthy subjects under fasting conditions. Données internes de Teva Canada Limitée.
20. Monographie d'ACCURETIC^{MD} par Pfizer Canada Inc., no de contrôle : 201238. Date de révision : 21 mars 2017.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^r TEVA-QUINAPRIL/HCTZ
(Comprimés de chlorhydrate de quinapril / hydrochlorothiazide)

Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre TEVA-QUINAPRIL/HCTZ et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ. Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-leur s'ils disposent de nouveaux renseignements sur TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril / hydrochlorothiazide) est utilisé pour abaisser la tension artérielle.

Les effets de ce médicament :

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ est une association de deux médicaments : le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide.

- Le chlorhydrate de quinapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); il diminue la tension artérielle. On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « PRIL ».
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, c'est-à-dire un médicament qui aide à uriner, ce qui fait baisser la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension artérielle, mais il aide à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVA-QUINAPRIL/HCTZ tous les jours même si vous vous sentez bien.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-QUINAPRIL/HCTZ si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de quinapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicamenteux de la préparation;
- vous êtes allergique aux médicaments dérivés des sulfamides (en général, le nom de l'ingrédient

médicamenteux de ces médicaments se termine par « MIDE »);

- vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, et s'étant produite après la prise d'un inhibiteur de l'ECA ou sans cause apparente. Veillez à en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé;
- vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire, ce qui veut dire que vous êtes exposé à un plus grand risque de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux. Cette affection peut être déclenchée par différents facteurs, comme une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire;
- vous prenez Entresto (sacubitril/valsartan), car le risque de réaction allergique grave causant une enflure du visage ou de la gorge (œdème de Quincke) augmente lorsqu'on utilise ce médicament en même temps que TEVA-QUINAPRIL/HCTZ;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ pendant la grossesse peut nuire au fœtus et même causer sa mort;
- vous allaitez, car TEVA-QUINAPRIL/HCTZ passe dans le lait maternel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, et l'une des situations suivantes vous concerne :
 - vous faites du diabète
 - vous avez une maladie des reins
 - vous avez un taux élevé de potassium
 - vous faites de l'insuffisance cardiaque et de l'hypertension
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – un autre médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle – ou un autre inhibiteur de l'ECA, et une des situations suivantes vous concerne :
 - vous faites du diabète et vous avez une atteinte des organes cibles
 - vous avez une maladie des reins
 - vous avez un taux élevé de potassium
 - vous faites de l'insuffisance cardiaque et de l'hypotension

On reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « SARTAN ».

Les ingrédients médicamenteux sont :

Le chlorhydrate de quinapril et l'hydrochlorothiazide.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Carbonate de magnésium, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, phosphate de calcium (dibasique) anhydre, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 10/12,5 mg, 20/12,5 mg et 20/25 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes –

Grossesse

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ ne doit pas être employé pendant la grossesse. Si vous devenez enceinte durant votre traitement par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien sans tarder..

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant de prendre TEVA-QUINAPRIL/HCTZ si :

- vous êtes allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline;
- vous avez récemment reçu ou allez recevoir des injections contre les allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes;
- vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque;
- vous avez déjà subi une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral;
- vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez le lupus ou la goutte;
- vous devez vous soumettre à des séances de dialyse ou d'aphérèse des LDL (un traitement qui vise à éliminer le « mauvais » cholestérol du sang);
- vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements ou de la diarrhée, ou vous transpirez beaucoup;
- vous prenez un substitut de sel qui contient du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner);
- vous prenez un antibiotique contenant du triméthoprime;
- vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- vous recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium);
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.

L'emploi d'un tel agent avec TEVA-QUINAPRIL/HCTZ est déconseillé;

- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, qui est utilisé pour faire baisser la pression artérielle – l'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ avec ce type de médicament est déconseillé;
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – on reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicinal, qui se termine par « SARTAN »;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un autre inhibiteur de l'ECA (en plus de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ); l'emploi de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ dans ce cas est déconseillé;
- vous prenez des médicaments contre le cancer (temsirolimus, évérolimus), contre le rejet d'organe (sirolimus) ou contre le diabète (gliptines). La prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments peut accroître le risque de réaction allergique.

L'hydrochlorothiazide que contient TEVA-QUINAPRIL/HCTZ peut entraîner l'apparition soudaine de troubles oculaires :

- **Myopie** : difficulté à voir de loin ou vision floue survenant soudainement.
- **Glaucome** : augmentation de la pression dans l'œil, douleur oculaire. S'il n'est pas traité, le glaucome peut rendre aveugle de façon permanente.

Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement par TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez TEVA-QUINAPRIL/HCTZ. Il faut limiter votre exposition au soleil jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez au médicament.

Si vous devez subir une chirurgie sous anesthésie, n'oubliez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez TEVA-QUINAPRIL/HCTZ.

Conduite automobile et utilisation de machines :

Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ sur vous. Des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre TEVA-QUINAPRIL/HCTZ et d'autres substances médicamenteuses. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez, y compris ceux qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-QUINAPRIL/HCTZ :

- Corticotropine (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West;
- Alcool, narcotiques (médicaments puissants contre la douleur) ou barbituriques (sommifères); ces substances peuvent causer une baisse de pression et des étourdissements lorsqu'on se lève après avoir été en position assise ou couchée;
- Amphotéricine B (antifongique);
- Médicaments anticancéreux, y compris la cyclophosphamide, le méthotrexate, le temsirolimus et l'évérolimus;
- Médicaments antirejet, comme le sirolimus (Rapamune);
- Antidépresseurs, notamment les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), y compris le citalopram, l'escitalopram et la sertraline;
- Antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments administrés par voie orale (p. ex. metformine, gliptines et sulfonylurées);
- Résines, ou chélateurs des acides biliaires, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol;
- Suppléments de calcium ou de vitamine D;
- Corticostéroïdes employés pour atténuer la douleur et l'enflure des articulations;
- Digoxine (médicament pour le cœur);
- Médicaments qui augmentent le taux de potassium dans le sang, tels que les substituts de sel qui contiennent du potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner) (p. ex. spironolactone, triamtérène, amiloride, sulfaméthoxazole/ triméthoprime);
- Médicaments qui ralentissent ou accélèrent le transit intestinal, y compris l'atropine, la métoclopramide et la dompéridone;
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate;
- Sels d'or employés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde;
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide;

- Lithium utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex. ibuprofène, naproxène et célécoxib);
- Médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau), les médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex. Rasilez), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA (en plus de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ);
- Amines pressives (médicaments qui font augmenter la tension artérielle, comme l'adrénaline);
- Relaxants musculaires employés pour soulager les spasmes musculaires, y compris la tubocurarine;
- Tétracycline (un type d'antibiotique).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ ne doit pas être prescrit comme traitement initial. Votre état doit d'abord être stabilisé par la prise individuelle de ses deux ingrédients médicamenteux (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide). Ensuite, si les doses que vous prenez correspondent à celles de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, votre médecin peut vous le prescrire. Vous n'avez alors qu'un comprimé TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à prendre une fois par jour (au lieu des deux ingrédients pris séparément).

Prenez TEVA-QUINAPRIL/HCTZ exactement comme il vous a été prescrit. Il est recommandé de prendre votre médicament à peu près à la même heure chaque jour.

TEVA-QUINAPRIL/HCTZ peut être pris avec ou sans nourriture. Si TEVA-QUINAPRIL/HCTZ vous cause des malaises d'estomac, prenez-le avec des aliments ou du lait.

Posologie habituelle chez l'adulte :

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 10 mg/12,5 mg par jour.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose une journée, prenez la prochaine au moment prévu. NE doublez PAS la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements, maux de tête, trouble du sommeil
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux, congestion et écoulement nasal
- Éruption cutanée, démangeaisons
- Douleur abdominale, maux d'estomac, diminution de l'appétit, constipation
- Douleur aux muscles et au dos, spasmes, agitation
- Picotements dans les doigts
- Nausées, vomissements, diarrhée
- Mal de gorge
- Congestion et écoulement nasal
- Baisse de la libido
- Éruption cutanée, taches rouges sur la peau

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Comme TEVA-QUINAPRIL/HCTZ peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Fréquence	Effet	Mesures à prendre	Fréquence	Mesures à prendre
Peu fréquent	Réactions allergiques, notamment œdème de Quincke : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Trouble rénal : diminution de la quantité d'urine, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue			√
	Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Peu fréquent	Hausse du taux de sucre dans le sang : besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif		√	
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes, battements cardiaques irréguliers			√
Rare	Diminution du nombre de plaquettes : ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse			√
	Diminution du nombre de globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/ Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée	√		
	Baisse ou hausse du taux de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	symptômes grippaux			
	Cœdème : enflure des mains, des chevilles et des pieds		√	
	Vomissement de sang			√
	Quantité élevée d'azote dans le sang (azotémie) : Fréquence cardiaque élevée, tension artérielle élevée, fatigue, confusion, vertige, étourdissements, diminution du volume d'urine			√
	Douleur à la poitrine : crise cardiaque			√
Très rare	Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse : Réaction grave où la peau pèle, surtout dans la bouche et près des yeux			√
Fréquence inconnue	Troubles oculaires : Myopie : difficulté à voir de loin ou une vision floue survenant soudainement Glaucome : Augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux			√
	Anémie : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
	Inflammation du pancréas : Douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		√	
	Tachycardie : Battements cardiaques rapides		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-QUINAPRIL/HCTZ, veuillez communiquer avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver TEVA-QUINAPRIL/HCTZ à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité et dans un contenant bien fermé.

Gardez TEVA-QUINAPRIL/HCTZ hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :
Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 17 décembre 2018