

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrAPO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS**

Comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés à 10 mg/12,5 mg, à 20 mg/12,5 mg et à 20 mg/25 mg  
de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et d'hydrochlorothiazide  
Administration orale

Norme Apotex

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

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9

Date de préparation :  
13 décembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265787

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE.....	6
POPULATIONS PARTICULIÈRES.....	12
EFFETS INDÉSIRABLES .....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE .....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	33
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	33
COMPOSITION .....	34
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>35</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	39
TOXICOLOGIE .....	41
BIBLIOGRAPHIE.....	50
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>52</b>

## Pr APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS

Comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : <ul style="list-style-type: none"><li>• 10 mg/12,5 mg</li><li>• 20 mg/12,5 mg</li><li>• 20 mg/25 mg</li></ul> de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et d'hydrochlorothiazide	Carbonate de magnésium, copovidone, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer (rouge et jaune), polyéthylèneglycol et stéarate de zinc.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS n'est pas indiqué comme traitement initial. 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 posologie de chaque agent contenu dans ce médicament doit être ajustée séparément. Si l'association à dose fixe correspond à la posologie qui est déterminée par cet ajustement, le traitement du patient peut alors être facilité par l'administration d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS. Si l'association à dose fixe correspond à la posologie qui est déterminée par cet ajustement, le traitement du patient peut alors être facilité par l'administration d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.

#### Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité des comprimés de chlorhydrate de quinapril et d'hydrochlorothiazide n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi du médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

#### CONTRE-INDICATIONS

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est contre-indiqué dans les cas suivants :

- chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation (*voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète*);
- chez les patients ayant déjà eu un œdème angioneurotique lors d'un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique**);
- en concomitance avec l'association sacubitril/valsartan, à cause de l'augmentation du risque d'œdème angioneurotique;
- 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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - d'hyperkaliémie (> 5 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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);
  - d'hyperkaliémie (> 5 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.**

### Généralités

## **Œdème angioneurotique**

Des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des sujets traités par un inhibiteur de l'ECA, y compris le quinapril. L'œdème angioneurotique avec atteinte laryngée peut être mortel. Lorsqu'un stridor laryngé ou un œdème angioneurotique de la face, de la langue ou de la glotte se produit, il faut cesser immédiatement l'administration d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés, 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 1/1 000<sup>e</sup>, sans exclure d'autres mesures (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

La fréquence de l'œdème angioneurotique 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, ou 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 angioneurotique. 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 angioneurotique imputable ou non au traitement par un inhibiteur de l'ECA sont exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique lorsqu'ils sont traités par un inhibiteur de l'ECA (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

### **Cancer de la peau autre que le mélanome**

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire ou carcinome spinocellulaire) a été signalé à la suite d'un traitement par l'hydrochlorothiazide dans certaines études épidémiologiques. Une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide pourrait faire augmenter ce risque (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme menant au cancer de la peau autre que le mélanome (*voir TOXICOLOGIE*, Carcinogénéicité – Hydrochlorothiazide).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de cancer de la peau autre que le mélanome. Il faut leur conseiller d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement à leur professionnel de la santé toute nouvelle lésion suspecte ou toute transformation des lésions existantes. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter les appareils de bronzage et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un facteur de protection solaire [FPS] de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de réduire au minimum les risques de cancer de la peau.

Un agent autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être envisagé pour les patients exposés à un risque particulièrement élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (p. ex. peau claire, antécédents personnels ou familiaux de cancer de la peau, traitement immunosuppresseur concomitant, etc.) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

### **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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS) 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 m<sup>2</sup>). L'emploi d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS, 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés. 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés 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 et 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 (**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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés, 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 et 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 comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Lorsqu'un patient traité par d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés 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, l'arrêt du traitement par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est à envisager.

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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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**

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 angioneurotique, 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 les comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide (*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**

#### **Épanchement choroïdien, myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide**

L'hydrochlorothiazide, un sulfamide, peut provoquer une réaction idiosyncrasique et entraîner un épanchement choroïdien, une myopie aiguë passagère et/ou un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes de ces manifestations, qui comprennent une diminution rapide de l'acuité visuelle, une vision floue 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 et 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 d'APOQUINAPRIL / HCTZ TABLETS.

### **Insuffisance rénale**

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLET, 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 m<sup>2</sup>). (*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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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  $\leq 30$  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.

## **Peau**

### **Photosensibilité**

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement par un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement doit être cessé.

## **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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.

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  $\geq 25$  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  $\leq 100$  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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (*voir* CONTRE-INDICATIONS).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'efficacité et l'innocuité des comprimés de chlorhydrate de quinapril et d'hydrochlorothiazide 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 quinapril et d'hydrochlorothiazide en comprimés. 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 comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide en comprimés (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS *et* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

**Fonction hépatique :** Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées chez des patients des comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide. Si un patient traité par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, on doit procéder à une série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute autre exploration qui s'impose. Au besoin, l'arrêt du traitement par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est à envisager. 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 hypoglycémiant 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 de quinapril et hydrochlorothiazide en comprimés a été évaluée chez 1 571 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle, y compris 943 patients participant à des études comparatives (*voir* le tableau 2), 345 patients participant à des essais comparatifs avec placebo et 517 patients ayant été traités par quinapril et hydrochlorothiazide en comprimés 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 angioneurotique. 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**).

<b>Tableau 2 : Effets indésirables observés dans les essais cliniques comparatifs chez <math>\geq 1</math> % des sujets sous quinapril/hydrochlorothiazide</b>		
<b>Effet indésirable</b>	<b><u>Quinapril / HCTZ</u> N = 943 (% de patients)</b>	<b><u>Quinapril</u> N = 799 (% de patients)</b>
<b>Corps entier</b>		
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
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Vasodilatation	1,0	0,4
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	1,2	1,9
Nausées et/ou vomissements	1,8	2,0
Diarrhée	1,4	1,7
Douleurs abdominales	1,7	1,6
<b>Appareil locomoteur</b>		
Myalgie	2,4	0,9
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	4,8	2,7
Insomnie	1,2	1,5
Somnolence	1,2	0,9
Vertiges	1,0	0,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Pharyngite	1,1	1,4
Rhinite	2,0	3,0
Bronchite	1,2	1,3
Toux	3,2	2,7
Infection des voies respiratoires supérieures	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 :

<b>Système cardiovasculaire :</b>	hypotension, palpitations, tachycardie;
<b>Appareil digestif :</b>	sécheresse de la bouche et de la gorge, flatulence, pancréatite;
<b>Appareil respiratoire :</b>	dyspnée, sinusite;
<b>Peau et annexes :</b>	alopécie, érythème polymorphe, érythrodermie, pemphigus, prurit, éruption cutanée;
<b>Système nerveux/psychiatrie :</b>	nervosité, paresthésie;
<b>Appareil génito-urinaire :</b>	impuissance, infection urinaire;
<b>Autres :</b>	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 :

<b>Système cardiovasculaire :</b>	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.
<b>Appareil digestif :</b>	anorexie, selles sanguinolentes, constipation, crampes, irritation gastrique, hémorragie digestive, ictère (cholostatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite;
<b>Troubles oculaires :</b>	myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Fonction visuelle, Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire liés à l'hydrochlorothiazide</b> );
<b>Appareil respiratoire :</b>	troubles respiratoires, y compris pneumonite, asthme, enrouement;
<b>Peau et annexes :</b>	eczéma, photosensibilité, éruption, syndrome de Stevens-Johnson, urticaire;
<b>Système nerveux :</b>	amnésie, anxiété, confusion, paralysie de la face, paresthésie, polynévrite, xanthopsie;
<b>Hématologie :</b>	agranulocytose, anémie aplasique, leucopénie, anémie hémolytique, purpura, thrombocytopénie;
<b>Appareil génito-urinaire :</b>	dysurie, glycosurie, hématurie, atteinte rénale, polyurie;
<b>Sens :</b>	altération du goût, acouphène, vision trouble transitoire;
<b>Maladies congénitales et génétiques :</b>	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, <b>Femmes enceintes</b> );

**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.

### Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

**Cancer de la peau autre que le mélanome :** Certaines études pharmacoépidémiologiques donnent à penser que l'utilisation prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide peut accroître le risque de carcinome spinocellulaire ou de carcinome basocellulaire. Une revue systématique et une méta-analyse effectuées par Santé Canada suggèrent, bien que le degré d'incertitude soit important, que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pendant plusieurs années (> 3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (IC à 95 % : 112-133) de carcinome spinocellulaire pour 1 000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 % : 24-37) de carcinome basocellulaire pour 1 000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

**Troubles oculaires :** épanchement choroïdien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (fréquence inconnue).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

**Tableau 3 – 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

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
			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.
<b>Alcool, barbituriques ou stupéfiants</b>	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.
<b>Médicaments contenant de l'aliskirène</b>	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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en concomitance avec des médicaments qui contiennent de l'aliskirène est contre-indiqué chez les patients atteints : <ul style="list-style-type: none"> <li>• de diabète (type 1 ou 2);</li> <li>• d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>• d'hyperkaliémie (&gt; 5 mmol/L); ou</li> <li>• d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension.</li> </ul> Il n'est pas recommandé chez les autres patients ( <i>voir</i> CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Double inhibition du système rénine-angiotensine</b> )
<b>Amphotéricine B</b>	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie provoquée par les diurétiques thiazidiques.	On doit surveiller le taux de potassium sérique.
<b>Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou autres inhibiteurs de</b>	EC	La double inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone par l'administration d'un	L'emploi d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en concomitance avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est contre-indiqué chez les patients atteints :

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
<b>l'ECA</b>		inhibiteur de l'ECA avec un ARA ou un autre inhibiteur de l'ECA est déconseillé 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.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de diabète qui présentent une atteinte des organes cibles;</li> <li>• d'insuffisance rénale modérée ou grave (filtration glomérulaire &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>);</li> <li>• d'hyperkaliémie (&gt; 5 mmol/L); ou</li> <li>• d'insuffisance cardiaque qui font de l'hypotension.</li> </ul> <p>Il n'est pas recommandé chez les autres patients (<i>voir</i> CONTRE-INDICATION; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Système cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine</b>).</p>
<b>Résines échangeuses d'ions – chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine)</b>	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.
<b>Antidiabétiques (p. ex. insuline, hypoglycémiant oraux, sitagliptine)</b>	EC	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.	Une surveillance étroite des patients diabétiques s'impose ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie, hyperglycémie et diabète</b> ).
		L'hyperglycémie causée	On doit surveiller la glycémie,

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du potassium sérique augmente l'intolérance au glucose.	administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour maintenir une concentration sérique adéquate, et régler la posologie des antidiabétiques au besoin ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Système endocrinien et métabolisme</b> , <b>Hypoglycémie</b> , <b>hyperglycémie et diabète</b> ).
		Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la DPP-4 peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique.	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 ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Généralités</b> , <b>Œdème angioneurotique</b> ).
<b>Agents antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide, le méthotrexate et les inhibiteurs de la mTOR (p. ex. temsirolimus, évérolimus)</b>	E, EC	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et d'agents cytotoxiques peut réduire l'excrétion rénale de ces derniers et en accroître les effets myélo-dépressifs.	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.
		Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de la mTOR peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique.	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 vice versa ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Généralités</b> , <b>Œdème angioneurotique</b> ).
<b>Suppléments de calcium et de vitamine D</b>	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.
<b>Carbamazépine</b>	E	La carbamazépine peut provoquer une	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		hyponatrémie d'importance clinique. La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et d'ISRS peut aggraver l'hyponatrémie.	
<b>Traitement diurétique concomitant</b>	---	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 connaître une chute excessive de leur tension artérielle après la mise en route du traitement.	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 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 ( <i>voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</i> ).
<b>Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH)</b>	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.
<b>Digoxine</b>	EC	Les perturbations électrolytiques causées par les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie et hypomagnésémie)	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

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		augmentent le risque d'intoxication par la digoxine, laquelle peut provoquer une arythmie mortelle.	diurétique thiazidique, au besoin.
<b>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)</b>	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 gastriques. 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.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
<b>Sels d'or</b>	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 quinapril et l'hydrochlorothiazide en comprimés.	
<b>Médicaments prescrits contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxidase)</b>	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 fréquence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.	Un réglage de la dose des médicaments contre la goutte peut être nécessaire.
<b>Lithium</b>	EC	Les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs de l'ECA réduisent la clairance	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

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		rénale du lithium, ce qui augmente le risque d'intoxication par ce dernier.	association est nécessaire, réduire la dose de lithium de 50 % et surveiller sa concentration sérique de près.
<b>Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre</b>	---	Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique.	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 vice versa ( <i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique</i> ).
<b>Anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)</b>	EC	Deux types d'interactions sont possibles entre APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS et les AINS :  Interactions avec l'inhibiteur de l'ECA compris dans APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS : 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	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
		<p>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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS : Chez certains patients, l'administration d'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 entraînant la réduction du flux sanguin rénal, accompagnée d'une baisse du taux de la filtration glomérulaire induite par un</p>	

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		diurétique thiazidique, peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement à risque.	
<b>Autres antihypertenseurs</b>	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex. guanéthidine, méthildopa, 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).	
<b>Amines pressives (p. ex. la noradrénaline)</b>	---	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.	
<b>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram, la</b>	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.

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
sertraline)			
<b>Sirolimus (agent immuno-suppresseur inhibiteur de la mTOR)</b>	EC	Les receveurs d'organe qui prennent en concomitance du sirolimus peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème angioneurotique.	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients traités par le sirolimus, ou vice versa ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <b>Généralités, Œdème angioneurotique</b> ).
<b>Myorelaxants dérivés du curare (p. ex. la tubocurarine)</b>	E	Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse à certains myorelaxants, dont les dérivés du curare.	
<b>Tétracycline</b>	---	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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS et de tétracycline ou d'autres médicaments ayant des interactions avec le magnésium.
<b>Topiramate</b>	EC	Hypokaliémie additive. Les diurétiques thiazidiques peuvent causer une augmentation des concentrations sériques de topiramate.	On doit surveiller les concentrations de potassium et de topiramate. Utiliser un supplément de potassium ou régler la dose de topiramate, au besoin.
<b>Produits contenant du triméthoprime (sulfaméthoxazole/tri méthoprime)</b>	E	Chez les patients âgés ou ceux qui présentent une atteinte rénale, l'administration	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

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaire clinique
		concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et de l'association sulfaméthoxazole/tri méthoprime a été associée à des cas d'hyperkaliémie grave, laquelle est probablement due aux effets hyperkaliémians du triméthoprime.	triméthoprime.

Légende : E = Exposé; EC = Essai clinique; ECR = Étude de cohorte rétrospective; 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 en évidence.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

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

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**La posologie doit être adaptée à chaque cas. L'association fixe ne doit pas servir pour le traitement initial. La dose d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS (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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 tension artérielle 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 tension artérielle 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 tension artérielle. 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 :

**Tableau 4 – Directives concernant la dose initiale**

Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose initiale maximale recommandée (mg)
> 60	10
30 à 60	5
10 à 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. APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 de quinapril et d'hydrochlorothiazide en comprimés ou du quinapril. 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 digitaux ont également été administrés, l'hypokaliémie peut accentuer l'arythmie cardiaque.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS (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 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 désestérifié 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 tension artérielle 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 tension artérielle 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 tension artérielle 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 désestérifié 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 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 désestérification du quinapril.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conservez APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS à l'abri de l'humidité, dans un contenant bien fermé, entre 15 °C et 25 °C.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est offert en comprimés de trois associations à doses fixes de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et d'hydrochlorothiazide :

- 10 mg/12,5 mg : Comprimés de couleur pêche, ovales, rainurés, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 10 | 12,5 » de l'autre.
- 20 mg/12,5 mg : Comprimés de couleur pêche, ronds, rainurés, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 20 | 12,5 » de l'autre.
- 20 mg/25 mg : Comprimés de couleur pêche, ronds, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « APO » d'un côté et « 20 | 25 » de l'autre.

Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Offert en plaquettes alvéolée de 30 (3 x 10) et 100 (10 x 10) comprimés

### **Composition**

**Ingrédients actifs :** Quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et hydrochlorothiazide dans les concentrations suivantes :

- 10 mg/ 12,5 mg;
- 20 mg/ 12,5 mg et
- 20 mg/ 25 mg, respectivement.

**Remarque :** Le solvate d'acétone de chlorhydrate de quinapril est converti *in vivo* en chlorhydrate de quinapril.

**Ingrédients inactifs :** Carbonate de magnésium, copovidone, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer (rouge et jaune), polyéthylèneglycol et stéarate de zinc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de quinapril

#### Chlorhydrate de quinapril

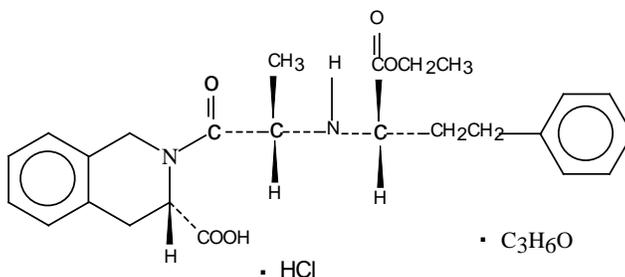
**Nom chimique :**

1) Acide 3-isoquinolinecarboxylique, 2-[2-[[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tétrahydro-, monochlorhydrate, [3S[2[R\*(R\*)],3R\*]], solvate d'acétone;

2) Ester-1 éthylique de l'acide (S)-2-[(S)-N-[(S)-1-carboxy-3 phénylpropyl]alanyl]-1,2,3,4-tétrahydro-3-isoquinolinecarboxylique, monochlorhydrate, solvate d'acétone.

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**  $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl \cdot C_3H_6O$  533,06 g/mol

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** Le solvate d'acétone de chlorhydrate de quinapril est une poudre amorphe, blanche à blanc cassé, facilement soluble dans les solvants aqueux. Le pH d'une solution à 1 % dans de l'eau distillée est de 2,5.

**Solubilité :**

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (%) p/v à la température ambiante</u>
Eau	> 10
HCl 0,1 N	> 10
Méthanol	> 5
Éthanol à 95 %	> 5

<u>Solvant</u>	<u>Solubilité (%) p/v à la température ambiante</u>
Acétone	> 5
Chloroforme	> 5
PEG 400	> 10
Propylèneglycol	> 10

**Constantes de dissociation :**  $pK_{a1} = 2,8$   $pK_{a2} = 5,4$

**Coefficients de partage :**

<u>Moyen (tampon aqueux)</u>	<u>Log-P</u>
HCl 0,1 N	0,86
Tampon de phosphate 0,05 M, pH 2,5	0,68
Tampon de phosphate 0,05 M, pH 4,0	1,35
Tampon de phosphate 0,05 M, pH 7,4	0,33

**Point de fusion :** Fusion avec décomposition à une température de 108 à 115 °C.

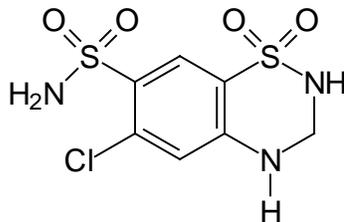
### Hydrochlorothiazide

**Nom chimique :**

- 1) 2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, 6-chloro-3,4-dihydro-1,1-dioxyde
- 2) 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide, 1,1-dioxyde
- 3) 6-chloro-3,4-dihydro-7-sulfamoyl-2H-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde
- 4) 6-chloro-7-sulfamoyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazine, 1,1-dioxyde

**Formule moléculaire :**  $C_7H_8ClN_3O_4S_2$  (P.M. = 297,74 g/mol)

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :** L'hydrochlorothiazide est une poudre cristalline blanche à blanc cassé, soluble dans l'acétone, peu soluble dans l'alcool et le méthanol, et soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

**Constantes de dissociation :**  $pK_{a1} = 7,0$   
 $pK_{a2} = 9,2$

**Point de fusion :** 273 à 275 °C

**Solubilité :**

<b>Solvant</b>	<b>Solubilité (mg/mL) à la température ambiante</b>
Eau, pH 7,3	0,59038
Acide chlorhydrique à 0,1 N, pH 1,2	0,62059
Acide chlorhydrique à 0,01 N, pH 2,1	0,61728
Suc gastrique artificiel, pH 1,2	0,61744
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 2,5	0,60475
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 3,5	0,60012
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 4,5	0,59595
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 5,5	0,57382
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 6,0	0,57753
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 6,8	0,58204
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 7,2	0,60272
Tampon de phosphate (0,05 M), pH 7,5	0,59700

**Coefficients de partage (octanol-eau) :** -0,1

## ESSAIS CLINIQUES

### Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à double insu comparant APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS en comprimés à 20 mg/25 mg (Apotex Inc.) et ACCURETIC<sup>MD</sup> en comprimés à 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 17 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants.

### RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Quinapril (1 x 20 mg de quinapril/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	312,120 325,241 (36)	308,785 315,987 (27)	101,1	90,4-113,0
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	316,908 330,774 (36)	314,010 321,162 (27)	100,9	90,0-113,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	290,758 312,694 (41)	260,063 270,096 (28)	111,8	92,0-135,9
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	0,69 (73)	0,71 (27)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	1,45 (21)	1,57 (31)		
<sup>1</sup> Comprimés APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide), 20 mg/25 mg (Apotex Inc.). <sup>2</sup> Comprimés ACCURETIC <sup>MD</sup> (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide), 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.). <sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

Hydrochlorothiazide (1 x 20 mg de quinapril/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	989,83 1 024,47 (26)	1 002,98 1 030,10 (25)	98,7	93,1-104,6
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1 049,16 1 088,26 (27)	1 059,66 1 088,82 (25)	99,0	93,3-105,1

Hydrochlorothiazide (1 x 20 mg de quinapril/25 mg d'hydrochlorothiazide) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
C <sub>max</sub> (ng/mL)	151,39 156,95 (27)	141,30 145,66 (27)	107,1	98,3-116,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,81 (29)	2,28 (36)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	9,76 (13)	9,42 (8)		
<sup>1</sup> Comprimés APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide), 20 mg/25 mg (Apotex Inc.). <sup>2</sup> Comprimés ACCURETIC <sup>MD</sup> (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide), 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.). <sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement.				

## 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 une 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 tension artérielle 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 tension artérielle les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> jours, et la réduction s'est maintenue (28 à 32 %) le 3<sup>e</sup> 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  $\leq 10$  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 tension artérielle moyenne de 35 mmHg. Dans ce modèle, l'hydrochlorothiazide en monothérapie n'a pas eu d'effets significatifs sur la tension artérielle 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 5 résume la toxicité aiguë du quinapril après son administration par voie orale et par voie intraveineuse.

<b>Espèce</b>	<b>Sexe</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Dose létale médiane (mg/kg)</b>	
Souris	Mâle	PO	1 492-2 150	
	Femelle	PO	1 440-2 005	
	Mâle	i.v.	504	
	Femelle	i.v.	523	
Rat	Mâle	PO	4 280	
	Femelle	PO	3 541	
	Mâle	i.v.	158-300	
	Femelle	i.v.	108-273	
Chien	Mâle et femelle	PO	> 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 1 000 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 6 à 10 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 11 expose les résultats des études de toxicité sur le quinaprilate, principal métabolite actif du quinapril.

**Tableau 6 : Études de toxicité subaiguë ayant porté sur le quinapril**

<b>Espèce</b>	<b>Durée (Semaine)</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
Souris	2	10	PO	TV <sup>1</sup> , 125, 250, 500, 750	Une mort imputée au médicament à 750 mg/kg; diminution de la consommation alimentaire et du gain pondéral. DMT <sup>2</sup> environ 500 mg/kg.
Souris	13	10	PO	TV, 50, 125, 250, 500	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	PO	TV, 200, 400, 800, 1 200	Morts à 400, 800 et 1 200 mg/kg; salivation, diminution de la consommation alimentaire, inhibition du gain pondéral, lésions pulmonaires, rénales et gastriques.
Rat	2	10	PO	TNT <sup>1</sup> , 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	PO	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 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 125 mg/kg.
Chien	2	2	PO	TV, 25, 125, 250, (125 2 f/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	PO	TV, 25, 125, 250, (125 2 f/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 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.

**Tableau 6 : Études de toxicité subaiguë ayant porté sur le quinapril**

<b>Espèce</b>	<b>Durée (Semaine)</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
---------------	------------------------	--	-------------	---------------------------	------------------

<sup>1</sup> TNT = Témoins non traités, TV = Témoins recevant le véhicule.

<sup>2</sup> CPK = créatine phosphokinase; DMT = dose maximale tolérée; GR = nombre de globules rouges; HB = hémoglobine; HCT = hématocrite; JG = juxtaglomérulaire; LDH = lactate déshydrogénase; TAUS = taux d'azote uréique dans le sang.

**Tableau 7 : Études de toxicité chronique ayant porté sur le quinapril**

<b>Espèce</b>	<b>Durée (Semaine)</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
Rat	57 <sup>1</sup>	30	PO	TNT <sup>2</sup> , TV <sup>2</sup> , 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	PO	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.

<sup>1</sup> Traitement de 52 semaines plus 4 semaines sans traitement pour certains animaux.

<sup>2</sup> TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule.

**Tableau 8 : Études de reproduction ayant porté sur le quinapril**

<b>Espèce</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Résultats</b>
<u>Fécondité</u>					
Rat	12 mâles 24 femelles	PO	TV <sup>1</sup> , 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 <sub>1</sub> et pas d'effets tératogènes.
<u>Tératologie</u>					
Rat	5 femelles	PO	100, 200, 400, 600, 800	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Pas de pouvoir tératogène. Morts maternelles à 600 et 800 mg/kg; diminution du poids des fœtus à ≥ 200 mg/kg.
Rat	20 femelles	PO	TNT <sup>1</sup> , TV, 50, 150, 300	Du 6 <sup>e</sup> au 15 <sup>e</sup> jour de gestation	Pas d'effets fœtotoxiques ni tératogènes. Toxicité maternelle réversible.
Lapin	5-7 femelles	PO	10, 15, 25, 50, 100, 200, 400	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Fœtotoxicité et maternotoxicité graves.
Lapin	5 femelles	PO	TV, 1, 2, 4, 6, 8	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	Avortements et morts maternelles à 4, 6 et 8 mg/kg; maternotoxicité et fœtotoxicité aux doses > 1 mg/kg.
Lapin	14 femelles	PO	TV, 0,5, 1,0, 1,5	Du 6 <sup>e</sup> au 18 <sup>e</sup> jour de gestation	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.

Étude périnatale/postnatale :

**Tableau 8 : Études de reproduction ayant porté sur le quinapril**

<b>Espèce</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Résultats</b>
Rat	20 femelles	PO	TV, 25, 75, 150	Du 15 <sup>e</sup> jour de gestation au 20 <sup>e</sup> jour de lactation	Diminution du poids des petits de la naissance au 21 <sup>e</sup> jour après la naissance aux doses de 25, 75 et 150 mg/kg.

<sup>1</sup> TNT = Témoins non traités; TV = Témoins recevant le véhicule.

**Tableau 9 : Études de génétique ayant porté sur le quinapril**

<b>Test</b>	<b>Doses</b>	<b>Résultats</b>
<u>Mutagénicité</u>		
1) <i>In vitro</i>		
a)	Cytotoxicité initiale sur une souche de <i>Salmonella</i>	≤ 10 000 µg par boîte de Pétri
b)	Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	625 à 10 000 µg par boîte de Pétri
2) <i>In vitro</i>		
a)	Cytotoxicité initiale	≤ 44,300 µg/mL
b)	Essai de mutation ponctuelle dans des cellules pulmonaires de hamster (genre <i>cricetulus</i> )	175 à 1 400 µg/mL

Cytogénétique

1) <i>In vitro</i>	a)	Cytotoxicité initiale	≤ 44,300 µg/mL	Cytotoxique aux concentrations > 700 µg/mL.
--------------------	----	-----------------------	----------------	---

**Tableau 9 : Études de génétique ayant porté sur le quinapril**

Test		Doses	Résultats	
	b)	Essai d'échange de chromatides sœurs dans des cellules d'ovaires de hamster (genre cricetus)	10,94 à 1 400 µg/mL	Pas d'augmentation de l'échange de chromatides sœurs à des doses de toxicité limitée allant ≤ 700 µg/mL, en d'activation métabolique ou ≤ 1400 µg/mL en l'absence d'activation métabolique.
2) <i>In vitro</i>	a)	Cytotoxicité initiale	≤ 2,700 µg/mL	Cytotoxique à ≥ 1200 µg/mL.
	b)	Essai d'aberration chromosomique structurale dans des cellules pulmonaires de hamster (genre cricetus)	800 à 1 800 µg/mL	Augmentation légère, statistiquement significative, des aberrations chromosomiques structurales avec activation métabolique; considérée insignifiante sur le plan biologique.
3) <i>In vivo</i>	a)	Essai sur le micronoyau chez la souris	1 à 1 430 µg/kg	Non clastogène; pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux.

**Tableau 10 : Études de carcinogénicité ayant porté sur le quinapril**

Espèce	Durée (en semaines)	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris	104	50	PO	TNT <sup>1</sup> , TV <sup>2</sup> , 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	PO	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.

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

**Tableau 11 : Études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate**

<b>Espèce</b>	<b>Durée (Semaine)</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
<b>A. Études de toxicité aiguë</b>					
Souris	Dose unique	10	i.v.	TV <sup>1</sup> , 250, 500, 1 000	Pas de mort; DMT > 1 000 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique ou macroscopique.
Rat	Dose unique	10	i.v.	TV, 50, 100, 200, 300, 400	Pas de mort; DMT > 1 000 mg/kg. Pas de modifications pathologiques sur les plans clinique ou macroscopique.
Chien	Doses croissantes	1	i.v.	croissante de 1 à 240	Pas de mort; DMT > 1 000 mg/kg. Consommation alimentaire réduite, perte pondérale et légère augmentation du rapport myéloïde/érythroïde.
<b>B. Études de toxicité subaiguë</b>					
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.

**Tableau 11 : Études de toxicité ayant porté sur le quinaprilate**

<b>Espèce</b>	<b>Durée (Semaine)</b>	<b>Nombre d'animaux par sexe et par groupe</b>	<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg/jour)</b>	<b>Résultats</b>
---------------	----------------------------	--	-------------	-------------------------------	------------------

<sup>1</sup> AJG = appareil juxtaglomérulaire; DMT = Dose maximale tolérée; TV = Témoins recevant le véhicule.

**C. Études de génotoxicité**

<b>Test</b>	<b>Doses</b>	<b>Résultats</b>
<u>Mutagenicité</u>		
<i>In vitro</i> a) Cytotoxicité initiale chez <i>Salmonella</i>	≤ 1 200 µg par boîte de Pétri	Non cytotoxique.
b) Essai de mutagenèse chez <i>Salmonella</i>	75 à 1 200 µg par boîte de Pétri	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 1 068/667 mg/kg de quinapril/hydrochlorothiazide. Chez le rat, elle était de 4 640/2 896 mg/kg. Pour le quinapril seul, la dose létale médiane par voie orale variait de 1 440 à 2 150 mg/kg chez la souris et de 3 531 à 4 280 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).

## **Hydrochlorothiazide**

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide n'a pas été associé systématiquement à une activité cancérogène chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose maximale d'hydrochlorothiazide a parfois été associée à des adénomes hépatiques; chez le rat, des phéochromocytomes surrenaliens ont été observés dans une étude sur deux seulement. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à l'effet carcinogène de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagène a été évalué dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* ont donné des résultats négatifs. Après un traitement oral par l'hydrochlorothiazide, la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA a augmenté *in vitro* ainsi que dans la peau de souris. En conséquence, même si aucun potentiel mutagène pertinent n'a été relevé *in vitro*, l'hydrochlorothiazide pourrait amplifier les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ferry J, Horvath A, Sedman A *et al.* Influence of food on the pharmacokinetics of quinapril and its active diacid metabolite, C1-928. *J Clin Pharmacol* 1987;27:397-9.
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 (C1-928). *J Clin Pharmacol* 1988;28:48-51.
3. Fabris B, Chen B, Pupic 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 (Suppl 2):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;48:41-9.
8. Kaplan H, Taylor D, Olson S. Quinapril : Overview of preclinical data. *Clin Cardiol* 1990;13 (Suppl 7):4-12.
9. Knapp L, Frank G, McLain R *et al.* The safety and tolerability of quinapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15(Suppl 2);S47-S55.
10. Schnaper H. The management of hypertension in older patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15 (Suppl 2):S56-S61.
11. Swartz R, Stermann B, Horvath A *et al.* Pharmacokinetics of Quinapril and its active metabolite quinaprilate 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 (Suppl 2):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;336:1360-2.
14. Wadworth A, Brogden R. Quinapril : A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1991;41:378-99.

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. Monographie d'ACCURETIC<sup>MD</sup> (comprimés de chlorhydrate de quinapril et d'hydrochlorothiazide; 10 mg/12,5 mg, 20 mg/12,5 mg et 20 mg/25 mg de quinapril sous forme de chlorhydrate de quinapril et d'hydrochlorothiazide). Pfizer Canada SRI. Numéro de contrôle de la présentation : 244863. Date de révision : 18 mars 2021

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS

#### Comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide

**Veillez lire attentivement le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 d'APOQUINAPRIL / HCTZ TABLETS. 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.**

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS est utilisé pour abaisser la tension artérielle.

##### Les effets de ce médicament :

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « PRIL ». Il diminue la tension artérielle.
- 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS tous les jours même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 angioneurotique) 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 angioneurotique 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 angioneurotique) augmente lorsqu'on utilise ce médicament en même temps qu'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS;
- vous avez de la difficulté à uriner ou ne produisez pas d'urine;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS pendant la grossesse peut nuire au fœtus et même causer sa mort;
- vous allaitez, car APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS passe dans le lait maternel;
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme, Rasilez et une des situations suivantes s'applique à vous :
  - 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'hypotension
- 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 s'applique à vous :
  - 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 :

Quinapril (sous la forme de chlorhydrate de quinapril)  
Hydrochlorothiazide

##### Les ingrédients non médicamenteux :

Carbonate de magnésium, copovidone, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer (rouge et jaune), polyéthylène glycol et stéarate de zinc.

### **La présentation :**

Comprimés :

- 10 mg de quinapril (sous la forme de chlorhydrate de quinapril) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide;
- 20 mg de quinapril (sous la forme de chlorhydrate de quinapril) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide;
- 20 mg de quinapril (sous la forme de chlorhydrate de quinapril) et 25 mg d'hydrochlorothiazide;

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes – Grossesse**  
APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS ne doit pas être employé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte durant votre traitement par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS, 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 d'utiliser APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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'aphérese 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'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS avec

ce type de médicament est déconseillé;

- vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, qui est utilisé pour faire baisser la pression artérielle – l'emploi d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS); l'emploi d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS avec ce type de médicament 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS, en même temps que l'un ou l'autre de ces médicaments peut accroître le risque de réaction allergique.
- vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau;
- vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau claire, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire.

#### **Risque de cancer de la peau**

- APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement par l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traité par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS pendant plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS :
  - Inspectez régulièrement votre peau à la recherche de nouvelles lésions. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, le torse et le dos.
  - Limitez votre exposition au soleil et l'utilisation d'appareils de bronzage. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.
  - Informez immédiatement votre médecin si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion inattendue de la peau (comme une masse, une bosse, une plaie ou une tache) pendant votre traitement.

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

- **Épanchement choroïdien** : une accumulation anormale de liquide derrière la couche externe blanche de l'œil pouvant altérer la vision.
- **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.

Si vous notez une altération de votre vision, vous devez cesser de prendre APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS et obtenir des soins médicaux d'urgence. Ces troubles oculaires sont reliés et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement par APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS. 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS.

**Conduite automobile et utilisation de machines :**  
Évitez de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière avant de connaître les effets d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS sur vous. Des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, il existe un risque d'interaction entre APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS :

- Corticotropine (ACTH) employée pour traiter le syndrome de West
- Alcool, narcotiques (médicaments puissants contre la douleur) ou barbituriques (somnifères); 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, triamterène, 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'alisquirène (p. ex. Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- 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**

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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 d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS, votre médecin peut vous le prescrire. Vous n'avez alors qu'un comprimé

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS à prendre une fois par jour (au lieu des deux ingrédients pris séparément).

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

APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS peut être pris avec ou sans nourriture. Si APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**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 APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS 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				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	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		✓	
Fréquent	Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		✓	
Peu fréquent	Réaction allergique : Notamment œdème angioneurotique, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
	avaler ou à respirer			
	<b>Trouble rénal :</b> diminution de la quantité d'urine, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
	<b>Trouble du foie :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
Peu fréquent	<b>Hausse du taux de sucre dans le sang :</b> besoin plus fréquent d'uriner, augmentation de la faim et de la soif	✓		
	<b>Déséquilibre électrolytique :</b> faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes, battements cardiaques irréguliers		✓	
Rare	<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		✓	
	<b>Diminution du nombre de globules blancs :</b> infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
	<b>Œdème :</b> enflure des mains, des chevilles et des pieds		✓	
	<b>Vomissement de sang</b>			✓
	<b>Quantité élevée d'azote dans le sang (azotémie) :</b> Fréquence cardiaque élevée, tension artérielle élevée, fatigue, confusion, vertige, étourdissements, diminution du volume d'urine			✓
	<b>Douleur à la poitrine : Crise cardiaque</b>			✓
Très Rare	<b>Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse :</b> réaction grave où la peau pèle, surtout dans la bouche et près des yeux			✓
Fréquence inconnue	<b>Troubles oculaires :</b> Épanchement choroidien : taches sombres dans le champ visuel, douleur oculaire, vision floue <b>Myopie :</b> difficulté à voir de loin ou une vision floue survenant soudainement <b>Glaucome :</b>			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
	Augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux			
	<b>Anémie</b> : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
	<b>Inflammation du pancréas</b> : douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		✓	
	<b>Tachycardie</b> : battements cardiaques rapides		✓	

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

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS à l'abri de l'humidité, dans un contenant bien fermé, entre 15 °C et 25 °C. Gardez APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS hors de la portée et de la vue des enfants.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE* : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur APO-QUINAPRIL / HCTZ TABLETS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/products/ca/fr>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 13 décembre 2022