

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr APO-QUINAPRIL/HCTZ**

Comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés, dosés à 10/12,5 mg, à 20/12,5 mg et à 20/25 mg Quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) / Hydrochlorothiazide, orale

Norme maison

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

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
28 juin 2013

Date de révision :  
5 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 283798

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	2
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	2
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	4
<b>1 INDICATIONS</b> .....	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	4
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	6
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	6
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.3 Administration .....	8
4.4 Dose omise .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	8
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	8
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	9
7.1 Populations particulières .....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	21
7.1.3 Enfants .....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	22
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	23

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	25
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	25
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>25</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	26
9.2	Interactions médicament-comportement .....	26
9.3	Interactions médicament-médicament .....	26
9.4	Interactions médicament-aliment .....	37
9.5	Interactions médicament-plante médicinale.....	37
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	37
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>37</b>
10.1	Mode d'action .....	37
10.2	Pharmacodynamie .....	38
10.3	Pharmacocinétique .....	39
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>41</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>42</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>42</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	<b>44</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude .....	44
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	44
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>47</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI</b> .....	<b>53</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</b> .....	<b>54</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et 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 n'est pas indiqué comme traitement de première intention. Une hypotension symptomatique peut survenir chez les patients prenant simultanément, en traitement de première intention, du quinapril et de l'hydrochlorothiazide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

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 manifestations indésirables chez les personnes âgées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-QUINAPRIL/HCTZ est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- 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) (voir [7 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. Le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'arrêt du traitement par l'association sacubitril/valsartan. Si le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ est interrompu, le traitement par l'association sacubitril/valsartan ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'administration de la dernière dose d'APO-QUINAPRIL/HCTZ;
- 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#));
- chez les femmes qui allaitent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 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 sévère (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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine](#) et [Fonction rénale, Insuffisance rénale](#), et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments contenant de l'aliskirène et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\)](#)).
- en concomitance avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients atteints :
  - de diabète (type 1 ou 2) qui présentent une atteinte des organes cibles ;
  - d'insuffisance rénale modérée ou sévère (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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\)](#)).

- chez les patients atteints d'une maladie héréditaire rare se manifestant par une intolérance au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit congénital en lactase, étant donné qu'APO-QUINAPRIL/HCTZ contient du lactose (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### 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.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

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

Lorsque la dose de chaque composant a été réglée et que l'effet a été bénéfique pour le patient, on peut administrer APO-QUINAPRIL/HCTZ si les doses ainsi réglées et le schéma posologique peuvent être respectés au moyen de l'association fixe (voir [1 INDICATIONS](#) et [7 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.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

**Quinapril en 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 pas âgés, ne présentant aucune atteinte rénale ni insuffisance cardiaque concomitante, et qui ne présentent pas de déplétion du volume des liquides (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)). La posologie doit ensuite être réglée selon l'effet du traitement sur la tension artérielle (TA), généralement à intervalles de 2 à 4 semaines. Il ne faut pas dépasser 40 mg par jour.

Chez certains patients traités 1 fois par jour, l'effet antihypertensif peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut en juger en mesurant la TA tout de suite avant la prise du médicament, ce qui permet de déterminer si la stabilisation de la tension artérielle est bien

maintenue pendant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, on doit envisager soit 2 prises par jour pour une même dose totale par 24 heures, soit une augmentation de la dose. Lorsqu'on n'obtient pas une maîtrise suffisante de la TA à l'aide du quinapril seul, on peut y ajouter un diurétique. Après l'adjonction du diurétique, il est parfois possible de diminuer la dose de quinapril.

**Traitement diurétique concomitant :** Une hypotension symptomatique peut parfois survenir après la dose initiale de quinapril. Elle est plus susceptible de survenir chez les patients prenant déjà un diurétique. Il est conseillé d'interrompre, dans la mesure du possible, l'administration du diurétique pendant 2 ou 3 jours avant de commencer le traitement par le quinapril, en vue de diminuer le risque de réaction hypotensive (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension](#)). Si une telle interruption du diurétique est impossible, on doit administrer une dose initiale de 5 mg de quinapril sous étroite surveillance médicale pendant quelques heures ou jusqu'à la stabilisation de la TA. On réglera ensuite graduellement la posologie du quinapril (comme il est expliqué ci-dessus) jusqu'à l'obtention d'un effet optimal.

Si un diagnostic de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est soupçonné, il faut cesser le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ et administrer un traitement approprié.

**Réglage posologique chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale :** Consulter les rubriques **Error! Reference source not found.**, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 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 1 – Directives concernant la dose initiale	
Clairance de la créatinine	Dose initiale maximale recommandée (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	Données insuffisantes pour recommander une dose

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

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

**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.

#### 4.3 Administration

Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)

#### 4.4 Dose omise

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il doit sauter la dose oubliée. Les patients doivent être avertis de ne pas doubler la dose pour « compenser » la dose oubliée.

### 5 SURDOSAGE

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

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

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

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé : à 10/12,5, à 20/12,5 et à 20/25 mg	Carbonate de magnésium, crospovidone, monohydrate de lactose, povidone et stéarate de magnésium .



Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
		Les ingrédients d'enrobage contiennent de dioxyde de titane hypromellose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et PEG 400 .

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

**APO-QUINAPRIL/HCTZ 10/12,5 mg** : Contient 10 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Comprimés pelliculés de couleur rose, sécables, de forme ovale, biconvexes, portant l'inscription "D" sur la face sécable et "18" sur l'autre face.

**APO-QUINAPRIL/HCTZ 20/12,5 mg** : Contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide - Comprimés pelliculés de couleur rose, triangulaires, biconvexes, portant les inscriptions "D" et "19" de part et d'autre d'une ligne de démarcation sur une face et neutres sur l'autre.

**APO-QUINAPRIL/HCTZ 20/25 mg** : Contient 20 mg de quinapril (sous forme de chlorhydrate de quinapril) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. Comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ronde, biconvexes, portant l'inscription "D" d'un côté et "20" de l'autre.

**Conditionnement** : Plaquette thermoformée de 28 (2 X 14) comprimés et flacons PEHD de 90 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Cancérogenèse 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un mécanisme menant au cancer de la peau autre que le mélanome (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancinogénicité, Hydrochlorothiazide](#)).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide doivent 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

## **Appareil cardiovasculaire**

### Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

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 chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 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 sévère (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'emploi d'APO-QUINAPRIL/HCTZ en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est donc contre-indiqué chez ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

De plus, l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris APO-QUINAPRIL/HCTZ, et d'autres agents qui inhibent le système rénine-angiotensine, tels les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les médicaments contenant de l'aliskirène, est généralement déconseillée chez les autres patients. En effet, on a fait un rapprochement entre une telle association thérapeutique et une augmentation des cas sévères 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 [2 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

À cause du risque de chute de tension chez ces patients, il faut amorcer le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ sous étroite surveillance médicale; il faut aussi suivre ces patients de près pendant les premières semaines de traitement et chaque fois qu'on augmente la dose d'APO-QUINAPRIL/HCTZ. En présence d'insuffisance cardiaque sévère, 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 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.

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

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

### Hyperkaliémie/ Hypokaliémie

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

de médicaments pour le traitement d'une hypokaliémie, de diurétiques d'épargne potassique, de suppléments de potassium, de succédanés de sel à base de potassium ou d'autres médicaments qui augmentent la kaliémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire, Électrolytes sériques](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents augmentant la kaliémie, Produits contenant du triméthoprime](#)). L'ajout d'un diurétique d'épargne potassique à APO-QUINAPRIL/HCTZ, qui contient déjà un diurétique, n'est pas recommandé.

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

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

#### Autres déséquilibres électrolytiques

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

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

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hypoparathyroïdie. Chez quelques patients suivant un traitement prolongé par un diurétique thiazidique, des modifications pathologiques de la glande parathyroïde ont été observées, dans les cas d'hypercalcémie et d'hypophosphatémie. Aucune complication plus

grave de l'hyperparathyroïdie (lithiase rénale, résorption osseuse et ulcère gastroduodéal) 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antidiabétiques \[p. ex., insuline, hypoglycémifiants oraux, sitagliptine\]](#)).

Un diabète latent peut être déclenché chez les sujets sensibles.

### Autres paramètres métaboliques

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

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

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

## **Hématologie**

### Neutropénie/Agranulocytose

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

## Fonctions hépatique/Biliaire/Pancréatique

### Insuffisance hépatique

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

Des cas d'élévation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine ont été signalés avec le traitement par chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). 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 dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez ces patients, il faut effectuer la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et toute autre exploration jugée nécessaire avant d'administrer le médicament, et il faut surveiller de près la réponse et les effets métaboliques. Au besoin, on doit envisager l'arrêt du traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ.

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.

## Système immunitaire

### Hypersensibilité aux inhibiteurs de l'ECA

#### 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 produisent, il faut cesser immédiatement l'administration d'APO-QUINAPRIL/HCTZ (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide), prodiguer au patient les soins médicaux pertinents, conformément à la pratique médicale, et observer attentivement l'évolution de son état jusqu'à la disparition de l'œdème. Quand l'œdème se limite à la face et aux lèvres, il se résorbe en général sans traitement, bien que les antihistaminiques puissent atténuer les symptômes. Lorsque l'œdème atteint la langue, la glotte ou le larynx et risque d'obstruer les voies aériennes, on doit administrer sans délai les soins qui s'imposent, notamment une injection sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'adrénaline diluée au 1:1000, sans exclure d'autres mesures (voir [8 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, 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

#### Emploi concomitant de l'association sacubitril/valsartan

Un possible risque accru d'œdème angioneurotique a été signalé avec l'emploi concomitant de l'association sacubitril/valsartan et d'inhibiteurs de l'ECA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 9.3 Interactions médicament - médicament](#)). Le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'arrêt du traitement par l'association sacubitril/valsartan. Si le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ est interrompu, le traitement par l'association sacubitril/valsartan ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'administration de la dernière dose d' APO-QUINAPRIL/HCTZ.

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 [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

#### 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 sévère. 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 aphaérèse.

#### 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.

### Réactions nitritoïdes-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 chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 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.

### Lupus érythémateux disséminé

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

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Électrolytes sériques :** Des variations des taux sériques d'électrolytes ont été observées chez des patients traités par chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide. Un ionogramme sérique doit être effectué au début du traitement et à intervalles appropriés afin de déceler tout déséquilibre électrolytique éventuel (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 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 chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Foie :** Des augmentations des taux d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine plasmatiques ont été observées chez des patients traités par chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide. Si un patient traité par APO-QUINAPRIL/HCTZ présente des symptômes inexplicables, surtout pendant les premières semaines ou les premiers mois de traitement, il est recommandé de procéder à la série complète d'épreuves fonctionnelles hépatiques et à toute autre exploration



jugée nécessaire. Au besoin, on doit envisager l'arrêt du traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ. Dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant d'administrer le médicament. Une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement s'impose (voir [7 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie, hyperglycémie et diabète](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Antidiabétiques \[p. ex., insuline et hypoglycémifiants oraux, sitagliptine\]](#)).

**Triglycérides :** Des augmentations des taux de triglycérides ont été observées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Autres paramètres métaboliques](#)).

**Acide urique sérique :** Des augmentations des taux d'acide urique ont été observées (voir [7 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique, Neutropénie et 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Autres déséquilibres électrolytiques et Autres paramètres métaboliques](#)).

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

##### **Insuffisance rénale**

L'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA, y compris APO-QUINAPRIL/HCTZ, et d'un ARA ou d'un médicament contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (filtration glomérulaire < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Médicaments contenant de l'aliskirène et Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine \(ARA\)](#)).

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 sévère, 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'emploi d'APO-QUINAPRIL/HCTZ doit être suivi d'une évaluation appropriée de la fonction rénale (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET 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 sévère) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Fertilité**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

- **Risque tératogène**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### **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.

#### Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Des cas sévères de toxicité respiratoire aiguë, y compris de SDRA, ont été signalés après la prise d'hydrochlorothiazide. Un œdème pulmonaire se développe généralement en quelques minutes à quelques heures après l'administration. Au début, les symptômes comprennent dyspnée, fièvre, détérioration pulmonaire et hypotension. Si un diagnostic de SDRA est soupçonné, il faut cesser le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ et administrer un traitement approprié. L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré à des patients ayant déjà présenté un SDRA après avoir pris de l'hydrochlorothiazide.

### **Sensibilité/Résistance**

A cause du lactose présent dans la préparation, l'emploi d'APO-QUINAPRIL/HCTZ est déconseillé chez les patients qui sont atteints d'une maladie héréditaire telle que l'intolérance au galactose, le syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou le déficit congénital en lactase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

## Appareil cutané

### Apparition de psoriasis ou aggravation d'un psoriasis préexistant

Des cas d'apparition de psoriasis ou d'aggravation d'un psoriasis préexistant ont été signalés chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA. APO-QUINAPRIL/HCTZ doit être utilisé avec prudence, surtout chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis. En cas d'apparition de psoriasis ou d'aggravation d'un psoriasis préexistant ayant une incidence clinique, envisager l'arrêt du traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ.

### 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.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Le quinapril est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 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.

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 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).

### **7.1.2 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 est donc contre-indiqué pendant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **7.1.3 Enfants**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

### **7.1.4 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 manifestations indésirables chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide a été évaluée chez 1571 patients atteints d'hypertension artérielle essentielle, y compris 943 patients participant à des études comparatives (voir le [tableau 3](#)), 345 patients participant à des essais comparatifs avec placebo et 517 patients ayant été traités par chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide pendant au moins 1 an. Les effets indésirables se sont limités à ceux rapportés précédemment avec l'emploi du quinapril ou de l'hydrochlorothiazide séparément dans le traitement de l'hypertension.

Les effets indésirables graves ou significatifs sur le plan clinique observés chez moins de 0,2 % des patients traités par le quinapril et l'hydrochlorothiazide étaient les suivants : hématurie, goutte, syncope et œdème 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire, Toux](#)).

### **Tableau 3 – Effets indésirables observés dans les essais cliniques comparatifs chez ≥ 1 % des sujets sous quinapril/ hydrochlorothiazide (HCTZ)**

	<b>Quinapril / HCTZ n = 943 (%)</b>	<b>Quinapril n = 799 (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>		
Vasodilatation	1,0	0,4
<b>Troubles gastro-intestinaux</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>Troubles généraux ou réaction au point d'administration</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>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Myalgie	2,4	0,9
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	4,8	2,7
Insomnie	1,2	1,5
Somnolence	1,2	0,9
Vertiges	1,0	0,3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</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

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables cliniques, liés ou non au traitement, observés chez  $\geq 0,5\%$  à  $< 1,0\%$  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>Troubles cardiaques :</b>	Hypotension, palpitations, tachycardia
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	Sécheresse de la bouche et de la gorge, flatulence, pancréatite
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	Dyspnée, sinusite
<b>Troubles psychiatriques :</b>	Nervousness, paresthesia
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :</b>	Alopécie, érythème polymorphe, érythrodermie, pemphigus, prurit, éruption cutanée, psoriasis
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	Infection urinaire
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :</b>	Impuissance

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>Troubles sanguins et lymphatiques :</b>	Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, purpura, thrombocytopénie
<b>Troubles cardiaques :</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>Troubles congénitaux, familiaux et génétiques :</b>	Affections fœtales et néonatales, notamment anurie, hypotension, oligoamnios, hypoplasie crânienne, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort ( <a href="#">voir 2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes</a> )
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe :</b>	Acouphènes
<b>Troubles oculaires :</b>	Myopie aiguë et glaucome à angle fermé aigu ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle, Myopie aiguë et glaucome à angle fermé secondaire</a> ), vision trouble passagère, xanthopsie
<b>Troubles gastro-intestinaux :</b>	Anorexie, selles sanguinolentes, constipation, crampes, irritation gastrique, hémorragie digestive, ictère (cholostatique intrahépatique), pancréatite, sialadénite, altération du goût
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :</b>	Troubles respiratoires, y compris pneumonite, asthme, enrouement



<b>Troubles du système nerveux :</b>	Amnésie, confusion, paralysie de la face, paresthésie, polynévrite
<b>Troubles psychiatriques :</b>	Anxiété
<b>Troubles rénaux et urinaires :</b>	Dysurie, glycosurie, hématurie, atteinte rénale, polyurie
<b>Autres :</b>	Allergie, réactions anaphylactiques, arthrite, frissons, déshydratation, œdème de la face, fièvre, fracture, spasme musculaire, agitation, faiblesse, gain pondéral

#### 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

##### Données d'étude clinique

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet pour ce médicament.

#### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

##### 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 à 133) de carcinome spinocellulaire pour 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (IC à 95 % : 24 à 37) de carcinome basocellulaire pour 1000 patients traités, comparativement à la non-utilisation d'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

##### Troubles oculaires :

Épanchement choroidien, myopie aiguë, glaucome à angle fermé aigu (fréquence inconnue).

##### Appareil respiratoire

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été signalé dans de très rares cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

L'emploi concomitant avec l'association sacubitril/valsartan est contre-indiqué en raison d'un risque accru d'œdème angioneurotique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [9.3 Interactions médicament-médicament](#)).

### 9.2 Interactions médicament-comportement

L'alcool doit être évité pendant un traitement par APO-QUINAPRIL/ HCTZ, car il peut causer une hypotension orthostatique.

### 9.3 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs adrénergiques (p. ex. inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], chlorpromazine)	---		Ces agents ont un effet sur l'activité des nerfs sympathiques et doivent être utilisés avec prudence. Les bêtabloquants produisent un effet antihypertensif qui s'ajoute à celui du quinapril.
<b>Diurétiques d'épargne potassique (par exemple spiro lactone, triamtérène, amiloride), suppléments potassiques ou médicaments qui augmentent le taux de potassium sérique.</b>	---	Étant donné que le quinapril diminue la sécrétion d'aldostérone, une augmentation du taux plasmatique de potassium peut survenir.	Puisqu'APO-QUINAPRIL/HCTZ contient un diurétique, l'ajout d'un diurétique d'épargne potassique n'est pas recommandé.  On doit administrer ces médicaments

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			avec prudence, en vérifiant souvent la kaliémie, car ces agents peuvent provoquer une augmentation importante du taux sanguin de potassium. On doit aussi employer avec prudence les succédanés de sel à base de potassium.
<b>Alcool, barbituriques ou stupéfiants</b>	C	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>	CT	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 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 sévère (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</li> </ul>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			de l'hypotension. Il n'est pas recommandé chez les autres patients (voir <a href="#">2</a> <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> , <a href="#">7</a> <a href="#">MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> , <a href="#">Appareil cardiovasculaire</a> , <a href="#">Double inhibition du système rénine-angiotensine</a> )
<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)</b>	CT	La double inhibition du système rénine-angiotensine aldostérone par l'administration d'un inhibiteur de l'ECA avec un ARA 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 en concomitance avec un ARA 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 sévère (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</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			autres patients (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Double inhibition du système rénine-angiotensine</a> )
<b>Chélateurs des acides biliaires (p. ex. cholestyramine)</b>	CT	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 APO-QUINAPRIL/HCTZ 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)</b>	CT	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 (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie et diabète</a> ).
		L'hyperglycémie causée par les diurétiques thiazidiques peut compromettre la maîtrise de la glycémie. Une diminution du potassium	On doit surveiller la glycémie, administrer un supplément de potassium, si nécessaire, pour

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		sérique augmente l'intolérance au glucose.	maintenir une concentration sérique adéquate, et régler la posologie des antidiabétiques au besoin (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hypoglycémie et diabète</a> ).
<b>Agents antinéoplasiques, p. ex. cyclophosphamide, méthotrexate</b>	C, CT	La prise concomitante de diurétiques thiazidiques et d'agents cytotoxiques peut réduire l'excrétion rénale de ces derniers et en accroître les effets myélodépressifs.	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.
<b>Suppléments de calcium et de vitamine D</b>	C	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>	C	La carbamazépine peut provoquer une hyponatrémie d'importance clinique. Son emploi avec des diurétiques thiazidiques peut aggraver l'hyponatrémie.	On doit surveiller le taux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Corticostéroïdes et Corticotrophine (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>	CT	Les perturbations électrolytiques causées par les diurétiques thiazidiques (hypokaliémie et hypomagnésémie) augmentent le risque d'intoxication par la digoxine, laquelle peut provoquer une arythmie mortelle.	La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine. Il faut surveiller de près les concentrations d'électrolytes et de digoxine. Administrer un supplément de potassium ou régler la dose de digoxine ou du diurétique thiazidique, au besoin.
Inhibiteurs de la DDP-4 (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		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 (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique</a> ).
<b>Anticholinergiques, p. ex. atropine ; agents favorisant la motilité gastro intestinale, p. ex. métoclopramide, dompéridone</b>	CT, T	Les agents anticholinergiques peuvent augmenter la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques en raison de la diminution de la motilité gastro-intestinale et de la vidange gastrique.	Un réglage de la dose du composant thiazidique d'APO-QUINAPRIL/ HCTZ peut être nécessaire.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		Inversement, les agents qui favorisent la motilité gastro-intestinale peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	
<b>Sels d'or</b>	C	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 chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide.	
<b>Médicaments prescrits contre la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine-oxidase)</b>	T, RC	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>	CT	Les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs de l'ECA réduisent la clairance rénale du lithium, ce qui augmente le risque d'intoxication par ce dernier.	En règle générale, l'emploi concomitant de lithium et de diurétiques thiazidiques ou d'inhibiteurs de l'ECA est déconseillé. Si l'on juge qu'une telle association est nécessaire, réduire la dose de lithium de 50



Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			% et surveiller sa concentration sérique de près.
<b>Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN)</b>	---	Les inhibiteurs de l'ECA sont connus pour causer un œdème angioneurotique. Ce risque augmente s'ils sont utilisés en concomitance avec un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. Les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent être exposés à un plus grand risque d'œdème 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 (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique</a> ).
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (inhibiteurs de la COX-2)</b>	CT	Deux types d'interactions sont possibles entre de quinapril et d'hydrochlorothiazide et les AINS :  Interactions avec l'inhibiteur de l'ECA compris dans de quinapril et d'hydrochlorothiazide : Chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients ayant une atteinte rénale, l'administration concomitante d'AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2, et d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le quinapril, peut entraîner une dégradation de la fonction rénale, voire une insuffisance rénale aiguë. Ces effets sont généralement réversibles.	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	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<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 de quinapril et d'hydrochlorothiazide : Chez certains patients, l'administration d'un AINS peut réduire les effets diurétiques, natriurétiques et antihypertensifs des diurétiques de l'anse, des diurétiques d'épargne potassique et des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales causée par un AINS et entraînant la réduction du flux sanguin rénal, accompagnée d'une baisse de la filtration glomérulaire induite par un diurétique thiazidique, peut entraîner une insuffisance rénale aiguë. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque sont particulièrement à risque.</p>	
<b>Autres antihypertenseurs</b>	CT	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres antihypertenseurs (p. ex., guanéthidine, méthyldopa, bêtabloquants, vasodilatateurs, bloqueurs des canaux calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine,	

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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.	
sacubitril/valsartan (p. ex. Entresto <sup>MD</sup> )		Risque accru d'œdème Angioneurotique	Le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'arrêt du traitement par l'association sacubitril/valsartan. Si le traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ est interrompu, le traitement par l'association sacubitril/valsartan ne doit être instauré que 36 heures ou plus après l'administration de la dernière dose d'APO-QUINAPRIL/HCTZ (voir <a href="#">2</a> <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
<b>Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS tels que le citalopram, l'escitalopram, la sertraline)</b>	T, C	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	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Inhibiteurs de la mTOR p. ex. sirolimus, évérolimus, temsirolimus</b>	CT	Un risque accru d'œdème angioneurotique a été observé chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA et des inhibiteurs de la mTOR (inhibiteurs de la cible mammalienne de la rapamycine).	La prudence s'impose lorsqu'on amorce un traitement par un inhibiteur de l'ECA chez des patients traités par des inhibiteurs de la mTOR, ou <i>vice versa</i> (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème angioneurotique</a> ).
<b>Myorelaxants dérivés du curare (p. ex. la tubocurarine)</b>	C	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 et de tétracycline ou d'autres médicaments ayant des interactions avec le magnésium.
<b>Topiramate</b>	CT	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/</b>	C	Chez les patients âgés ou ceux qui présentent une atteinte rénale, l'administration	La prudence et une surveillance adéquate de la kaliémie

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
triméthopri me)		concomitante d'un inhibiteur de l'ECA et de l'association sulfaméthoxazole/triméthopri me a été associée à des cas d'hyperkaliémie sévère, laquelle est probablement due aux effets hyperkaliémians du triméthopri me.	s'imposent lorsqu'on administre APO-QUINAPRIL/HCTZ en concomitance avec des produits qui contiennent du triméthopri me.

Légende : E = exposé; EC = essai clinique; T = théorique

#### 9.4 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.

#### 9.5 Interactions médicament-plante médicinale

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

#### 9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

### 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### 10.1 Mode d'action

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

#### Quinapril :

Chez des sujets humains, le quinapril à doses orales uniques de 10 à 20 mg par jour a produit une inhibition de 95 à 100 % de l'activité de l'ECA plasmatique une demi-heure après l'administration de la dose, avec une inhibition > 80 % persistant 24 heures après l'administration de la dose. L'administration de doses multiples de quinapril à des sujets

humains pendant 12 semaines (de 20 à 80 mg/jour) a confirmé l'effet inhibiteur sur l'ECA plasmatique et a révélé que le médicament provoque des diminutions correspondantes de l'angiotensine II, avec des augmentations significatives de l'activité rénine plasmatique. L'administration en 1 seule prise ou en 2 prises par jour n'a pas modifié les résultats.

### Hydrochlorothiazide

L'excrétion d'électrolytes et d'eau commence environ 2 heures après l'administration, est maximale après de 3 à 6 heures et dure de 6 à 12 heures.

Le délai avant l'obtention d'un effet antihypertenseur est de plusieurs jours, et l'administration pendant de 2 à 4 semaines est nécessaire pour l'atteinte d'un effet thérapeutique optimal.

## **10.2 Pharmacodynamie**

### Quinapril :

Le quinapril est un inhibiteur de l'ECA non peptidique et non sulfhydrylique. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) est une dipeptidase peptidylique qui catalyse la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, substance vasoconstrictrice. Après son absorption, le quinapril est rapidement déstéréifié en quinaprilate (diacide de quinapril), son principal métabolite actif.

Il agit surtout par inhibition de l'ECA circulante et tissulaire, et diminue l'activité vasopressive et la sécrétion d'aldostérone. Bien que la diminution de sécrétion d'aldostérone soit faible, elle se traduit entre autres par une petite élévation du taux plasmatique de K<sup>+</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La levée du rétrocontrôle négatif de l'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique.

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

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

L'administration du quinapril à des doses de 10 à 40 mg à des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle se traduit par une baisse de la TA aussi bien en position assise que debout, avec très peu d'effet sur la fréquence cardiaque. L'action antihypertensive commence en l'espace de 1 heure et atteint habituellement son maximum de 2 à 4 heures après la prise du médicament. Il faut parfois de 2 à 4 semaines de traitement pour atteindre la baisse tensionnelle maximale chez certains patients. Aux doses recommandées, les effets antihypertensifs se maintiennent, dans la plupart des cas, pendant tout l'intervalle posologique

de 24 heures. Quoique la courbe dose-réponse soit plutôt aplatie, une dose de 40 mg s'est révélée un peu plus efficace au moment du creux que des doses de 10 à 20 mg. Deux prises par jour ont aussi eu tendance à abaisser un peu plus la TA qu'une seule prise par jour, avec la même dose totale quotidienne. Pendant le traitement de longue durée, l'effet antihypertensif du quinapril s'est maintenu, sans signe de perte d'efficacité.

Les explorations hémodynamiques chez des patients atteints d'hypertension artérielle essentielle indiquent que la diminution de la TA due au quinapril s'accompagne d'une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la résistance vasculaire rénale, en modifiant peu ou sans modifier du tout la fréquence et l'index cardiaques. On a constaté une augmentation de la circulation rénale, jugée non significative, ainsi que des variations minimales, voire nulles, de la filtration glomérulaire ou de la fraction de filtration.

#### Hydrochlorothiazide :

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

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

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

#### Quinapril/Hydrochlorothiazide :

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

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### Quinapril :

##### Absorption :

Après administration orale de quinapril, les concentrations plasmatiques maximales de quinapril sont atteintes dans l'heure qui suit. Sur la base de la récupération du quinapril et de ses métabolites dans les urines, le degré d'absorption est  $\geq 60\%$ .

**Distribution :**

Le quinapril et le quinaprilate circulants se fixent aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 %.

**Métabolisme :**

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.

**Élimination :**

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 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 :****Absorption :**

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.

**Distribution**

L'hydrochlorothiazide se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 40 %.

**Métabolisme**

L'hydrochlorothiazide subit un métabolisme hépatique négligeable et n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des isoenzymes CYP450.

**Élimination :**

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.

- **Origine ethnique**

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

- **Insuffisance rénale :**

Quinapril : Le devenir du quinapril et du quinaprilate chez les patients insuffisants rénaux est similaire à celui des patients ayant une fonction rénale normale jusqu'à ce que la clairance de la créatinine soit  $\leq 60$  ml/min. 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 temps 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). La concentration plasmatique du quinaprilate diminue en présence de cirrhose alcoolique, par manque de désestérification du 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.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Protéger de l'humidité, garder le récipient bien fermé et conserver entre 15°C et 30°C.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide.

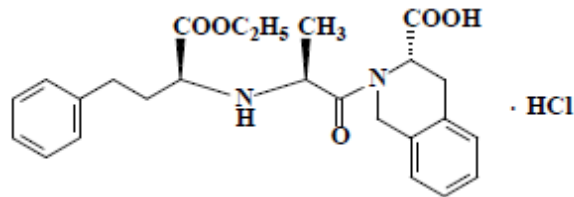
#### Chlorhydrate de quinapril

**Nom chimique :** Chlorhydrate de (3S)-2-[(2S)-2-[(1S)-1-(Éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl] amino] propanoyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline-3-carboxylique  
(Ou)  
Acide 3-soquinoléinecarboxylique, 2-[2-[[1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl] amino]-1-oxopropyl]-1,2,3,4-tétrahydro-, monohydrochloride, [3S -[2[R\*(R\*)],3R \*]].

**Formule moléculaire :** C<sub>25</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub>.HCl

**Masse moléculaire :** 474,98 g/mol

#### Structure moléculaire :



#### Propriétés physico-chimiques :

**Description :** Le chlorhydrate de quinapril est une poudre hygroscopique, blanche ou presque blanche ou légèrement rose.

**Constantes de dissociation :** 7,4

**Solubilité :** Aisément soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %), très peu soluble dans l'acétone.

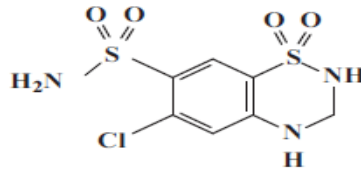
**Hydrochlorothiazide**

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

**Formule moléculaire :** C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 297,7g/mol

**Structure moléculaire :**

**Propriétés physico-chimiques :**

**Description :** Poudre cristalline blanche ou presque blanche.

**Constantes de dissociation :** 7,9

**Point de fusion :** 274°C

**Solubilité :**

Dans l'eau	-	Très légèrement soluble (1 partie pour 10000 parties)
Dans l'acétone	-	Soluble (1 part dans 30 parts)
Dans l'alcool	-	Peu soluble (1 partie pour 100 parties)
Dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins	-	Dissolution

**Coefficient de partage (log P) :** -0,268

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

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.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique de 1 x 20/25 mg d'APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg ( Apotex Inc.) versus ACCURETIC® (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 36 hommes asiatiques en bonne santé, âgés de 19 à 44 ans, dans des conditions de jeûne. Les tableaux suivants résument les données de biodisponibilité obtenues auprès de 33 sujets ayant terminé l'étude.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

<b>QUINAPRIL</b> <b>(1 X 20 mg de chlorhydrate de quinapril)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance à 90
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	276,4 289,9 (36,6)	275,6 285,3 (30,4)	100,3	94,2-106,8
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	285,6 302,1 (36,2)	285,0 297,5 (30,3)	100,2	93,9-107,0

<b>QUINAPRIL</b> <b>(1 X 20 mg de chlorhydrate de quinapril)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance à 90
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	326,0 349,7 (41,2)	326,0 340,0 (36,1)	100,0	88,3-113,2
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	0,50 (0,33-2,33)	0,5 (0,33-1,33)		
<b>T<sub>½</sub><sup>§</sup> (h)</b>	0,8 (24,8)	0,9 (18,2)		

\* APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg ( Apotex Inc.).

<sup>†</sup> Les comprimés ACCURETIC (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

<sup>§</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

#### ABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

<b>HYDROCHLOROTHIAZIDE</b> <b>(1 X 25 mg)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Ratio de Moyens géométriques	Intervalle de confiance à 90
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	1227,9 1248,8 (23,0)	1232,3 1258,9 (23,6)	99,6	95,3-104,2
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	1276,9 1297,5 (22,5)	1281,4 1307,4 (23,1)	99,7	95,5-104,0
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	178,7 182,1 (23,2)	165,7 168,6 (21,8)	107,9	101,2-115,0
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	1,67 (0,83-4,00)	2,0 (1,00-5,00)		
<b>T<sub>½</sub><sup>§</sup> (h)</b>	10,2 (10,6)	10,2 (11,3)		

\* APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg ( Apotex Inc.).

<sup>†</sup> Les comprimés ACCURETIC (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/25 mg (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

<sup>§</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Une étude de bioéquivalence randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique de 1 x 20/12,5 mg d'APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/12,5 mg ( Apotex Inc.) versus ACCURETIC® (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20 mg/12,5 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 36 hommes asiatiques en bonne santé, âgés de 21 à 45 ans, dans des conditions de jeûne. Les tableaux suivants résument les données de biodisponibilité obtenues auprès de 35 sujets ayant terminé l'étude.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

<b>QUINAPRIL</b> <b>(1 x 20 chlorhydrate de quinapril)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	307,6 325,6 (33,1)	296,6 309,6 (30,6)	103,7	99,1-108,6
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	316,7 334,4 (32,3)	305,3 318,0 (29,9)	103,8	99,2-108,5
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	333,5 358,3 (37,3)	329,3 348,9 (34,0)	101,3	93,4-109,8
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	0,5 (0,3-1,3)	0,7 (0,3-1,3)		
<b>t<sub>½</sub><sup>§</sup> (h)</b>	0,8 (16,0)	0,8 (18,7)		

\* APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20/12,5 mg ( Apotex Inc.)

<sup>†</sup> Accuretic® (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20/12,5 mg comprimés (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

<sup>§</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (%CV) uniquement.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

<b>HYDROCHLOROTHIAZIDE</b> <b>(1 x 12,5 mg)</b> <b>A partir de données mesurées</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	1226,1 1241,8 (16,8)	1204,8 1231,1 (18,9)	101,8	97,8-105,9
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng.h/mL)</b>	1275,1 1290,8 (16,4)	1259,1 1284,2 (18,3)	101,3	97,8-104,9
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	158,6 161,9 (21,9)	161,5 167,1 (27,0)	98,2	92,7-104,0
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	2,0 (0,8-4,0)	2,0 (0,5-5,0)		
<b>t<sub>½</sub><sup>§</sup> (h)</b>	10,4 (12,1)	10,4 (12,6)		

\* APO-QUINAPRIL/HCTZ (comprimés de chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20/12,5mg ( Apotex Inc.)

<sup>†</sup> Accuretic<sup>®</sup> (chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide) 20/12,5 mg comprimés (Pfizer Canada Inc.) ont été achetés au Canada.

<sup>§</sup> Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

<sup>§</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (%CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les [tableaux 5](#) à [8](#) présentent, dans cet ordre, les résultats des études de toxicité chronique, de carcinogénicité, de génotoxicité et de reproduction ayant porté sur le quinapril.

Le [tableau 9](#) expose les résultats des études de toxicité sur le quinaprilate, principal métabolite actif du quinapril.

Tableau 5 – Études de toxicité chronique ayant porté sur le quinapril

Espèce	Durée (semaines)	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/day)	Résultats
Rat	570	30	PO	UC <sup>2</sup> , VC <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	VC, 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> AJG = appareil juxtaglomérulaire; TNT = témoins non traités; TV = témoins recevant le véhicule					

Tableau 6 – Études de reproduction ayant porté sur le quinapril

Espèce	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/day)	Durée du traitement	Résultats
<u>Fécondité :</u>					



Tableau 6 – Études de reproduction ayant porté sur le quinapril					
Espèce	Nombre d'animaux par sexe et par groupe	Voie	Doses (mg/kg/day)	Durée du traitement	Résultats
Rat	12 mâles  24 Femelles	PO	VC <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 F1 et pas d'effets tératogènes.
<u>Teratology :</u>					
Rat	5 Femelles	PO	100, 200, 400, 600, 800	Du 6e au 15e 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	Uco, VC, 50, 150, 300	Du 6e au 15e 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 6e au 18e jour de gestation	Fœtotoxicité et maternotoxicité sévères.
Lapin	5 Femelles	PO	VC, 1, 2, 4, 6, 8	Du 6e au 18e 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	VC 0,5 ; 1,0 ; 1,5	Du 6e au 18e 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.
<u>Étude périnatale/postnatale :</u>					

Tableau 6 – Études de reproduction ayant porté sur le quinapril

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

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

Tableau 7 – Études de génétique ayant porté sur le quinapril

Espèce		Gamme posologique	Résultats
<u>Mutagenicité</u>			
1) In Vitro	a) Cytotoxicité initiale sur une souche de Salmonella	≤10,000 µg par boîte de Pétri	Non cytotoxique.
	b) Essai de mutagenèse chez Salmonella	625- 10,000 mcg/plate	Négatif, avec ou sans activation métabolique.
2) In Vitro	a) Cytotoxicité initiale	≤44,300 mcg/mL	Cytotoxique à ≥ 1400 mcg/mL.
	b) Essai de mutation ponctuelle dans les cellules pulmonaires de hamster chinois	175- 1400 mcg/mL	Négatif, sans manifestation d'action directe ni d'activité promutagène.
<u>Cytogénétique</u>			
1) In Vitro	a) Essai initial de cytotoxicité	≤44,300 mcg/mL	Cytotoxique aux concentrations > 700 mcg/mL.
	b) Essai d'échange de chromatides sœurs (SCE) dans des cellules ovariennes de hamster chinois	10,94- 1400 mcg/mL	Pas d'augmentation de l'échange de chromatides sœurs à des doses de toxicité limitée ≤ 700 mcg/mL, en présence d'activation métabolique ou ≤ 1400 mcg/mL en l'absence d'activation métabolique.
2) In Vitro	a) Cytotoxicité initiale	≤2700 mcg/mL	Cytotoxique à ≥ 1200 mcg/mL.

Tableau 7 – Études de génétique ayant porté sur le quinapril

Espèce		Gamme posologique	Résultats
Vitro			
	b) essai d'aberration chromosomique structurale (SCA) dans les cellules pulmonaires de hamster chinois	800- 1800 mcg/mL	Augmentation légère, statistiquement significative, des aberrations chromosomiques structurales avec activation métabolique; considérée insignifiante sur le plan biologique.
3) In Vivo	a) Essai sur le micronoyau chez la souris	1- 1430 mcg/kg	Non clastogène; pas d'augmentation de la fréquence des micronoyaux.

Tableau 8 – 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	UC <sup>1</sup> , VC <sup>1</sup> , 5, 35, 75	Pas de signe de <i>pouvoir</i> tumorigène. Diminution du poids du cœur, néphrite et hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG.
Rat	104	65	PO	UC, VC, 10, 50, 100	Pas de signe de <i>pouvoir</i> tumorigène. Diminution du nombre de GR, hypertrophie ou hyperplasie de l'AJG et altérations dégénératives des reins.

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

Tableau 9 - Études de toxicité du quinaprilate

Espèces	Durée (semaine)	Nombre d'animaux/ Sexe/Groupe	Itinéraire	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
<b>A. Études sur la toxicité aiguë :</b>					

Tableau 9 - Études de toxicité du quinaprilate					
Espèces	Durée (semaine)	Nombre d'animaux/ Sexe/Groupe	Itinéraire	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris	Monodose	10	IV	VC <sup>1</sup> , 250, 500, 1000	Aucun décès ; DLM >1000 mg/kg. Pas d'effets cliniques ou des changements pathologiques.
Rat	Monodose	10	IV	VC, 50, 100, 200, 300, 400	Aucun décès ; DLM > 400 mg/kg. Aucune modification clinique ou pathologique macroscopique.
Chien	Doses croissantes	1	IV	Escalade ; 1-240	Pas de décès ; DLM > 240 mg/kg. Réduction de la consommation alimentaire, perte de poids et légère augmentation du rapport myéloïde/érythroïde.
<b>B. Études subaiguës :</b>					
Rat	2	5	IV	VC, 25, 50, 100, 200	Pas de décès, de signes cliniques ou de résultats pathologiques indésirables.
Rat	4	10	IV	VC, 20, 100, 200	Pas de décès ni de signes cliniques liés au médicament ; réduction du poids du cœur.
Chien	2	1	IV	VC, 10, 50, 100	Augmentation sporadique du rythme cardiaque.
Chien	4	3	IV	VC, 10, 50, 100	Pas de résultats cliniques ou pathologiques macroscopiques ; hypertrophie/hyperplasie de l'AGJ.
<sup>1</sup> VC = véhicule témoin ; MLD = dose médiane de léthol ; JGA = appareil juxtaglomérulaire					
<b>C. Études de génotoxicité :</b>					
Test			Gamme de doses		Résultats
<b>Mutagenicité :</b>					
In Vitro	a) Cytotoxicité initiale chez <i>Salmonella</i>		≤1200 mcg/plaque		Non cytotoxique.
	b) Essai de mutagenèse sur <i>Salmonella</i>		75- 1200 mcg/plaque		Négatif - avec ou sans activation métabolique.

## Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide

La dose létale médiane (DLM) sur 14 jours chez les souris était de 1068/667 mg/kg de quinapril/HCTZ ; chez les rats, elle était de 4640/2896 mg/kg. Pour le quinapril seul, la DLM par voie orale était comprise entre 1440 et 2150 mg/kg chez la souris et entre 3531 et 4280 mg/kg chez le rat. Chez les chiens, aucun signe clinique de toxicité lié au médicament n'a été observé à des doses de 125 à 250x la dose humaine maximale de quinapril administrée en association avec HCTZ, et de 60 à 120x la dose humaine maximale de HCTZ en association (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 surrénaliens 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 vivo*, 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.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI**

1. ACCURETIC<sup>MD</sup> (comprimés de quinapril (sous forme de chlorhydrate) et d'hydrochlorothiazide, 10/12,5 mg, 20/12,5 mg et 20/25 mg), numéro de contrôle de la présentation 265148, Monographie de produit, <sup>MD</sup>Parke, Davis & Company LLC, (13 décembre 2022).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr APO-QUINAPRIL/HCTZ

#### Comprimés de quinapril et d'hydrochlorothiazide

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-QUINAPRIL/HCTZ** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-QUINAPRIL/HCTZ** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes – Grossesse

APO-QUINAPRIL/HCTZ ne doit pas être employé pendant la grossesse. La prise d' APO-QUINAPRIL/HCTZ peut nuire au fœtus ou même causer sa mort. Si vous tombez enceinte durant votre traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ, cessez de prendre le médicament et consultez votre professionnel de la santé sans tarder.

#### Pourquoi utilise-t-on APO-QUINAPRIL/HCTZ?

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

#### Comment APO-QUINAPRIL/HCTZ agit-il?

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

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

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

#### Quels sont les ingrédients d'APO-QUINAPRIL/HCTZ?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de quinapril et hydrochlorothiazide

Ingrédients non médicinaux :

Carbonate de magnésium, crospovidone, monohydrate de lactose, povidone et stéarate de magnésium. Les ingrédients d'enrobage contiennent de dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et PEG 400.

**APO-QUINAPRIL/HCTZ se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés :

10 mg de Quinapril sous forme de chlorhydrate de quinapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
 20 mg de Quinapril sous forme de chlorhydrate de quinapril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide  
 20 mg de Quinapril sous forme de chlorhydrate de quinapril et 25 mg d'hydrochlorothiazide

**N'utilisez pas APO-QUINAPRIL/HCTZ dans les cas suivants :**

Ne prenez pas APO-QUINAPRIL/HCTZ si :

- Vous êtes allergique au chlorhydrate de quinapril, à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des ingrédients non médicinaux de la préparation;
- Vous avez une maladie où votre propre système immunitaire attaque les tissus de votre corps (collagénose vasculaire);
- Vous êtes allergique aux médicaments dérivés des sulfamides (sulfamides); la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicinal qui 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. Veuillez à en informer votre professionnel de la santé 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;
- 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 pendant la grossesse peut nuire au fœtus et même causer sa mort;
- Vous allaitez, car APO-QUINAPRIL/HCTZ 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 – 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 médicinal, qui se termine par « **SARTAN** ».

- Vous avez une maladie héréditaire rare parmi les suivantes :
  - Intolérance au galactose;
  - Déficit congénital en lactase;
  - Malabsorption du glucose-galactose.

Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux d'APO-QUINAPRIL/HCTZ.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-QUINAPRIL/HCTZ, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- Vous êtes allergique à n'importe quel médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle ou à la pénicilline;
- Vous avez une maladie où votre propre système immunitaire attaque les tissus de votre corps (collagénose vasculaire);
- 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 de problèmes touchant le foie ou les reins;
- Vous avez le lupus ou la goutte;
- Vous devez vous soumettre à des séances de dialyse ou d'aphérèse des LDL (un traitement qui vise à éliminer le « mauvais » cholestérol du sang);
- Vous êtes déshydraté, vous avez des vomissements ou de la diarrhée, ou vous transpirez beaucoup;
- Vous prenez un substitut de sel qui contient du potassium, un supplément de potassium ou un diurétique d'épargne potassique (un type particulier de médicament qui aide à uriner);
- Vous prenez un antibiotique contenant du triméthoprime;
- Vous suivez un régime à teneur réduite en sel;
- Vous recevez des injections de sels d'or (aurothiomalate de sodium);
- Vous avez moins de 18 ans;



- Vous prenez un inhibiteur de l'endopeptidase neutre. L'emploi d'un tel agent avec APO-QUINAPRIL/HCTZ est déconseillé;
- Vous prenez un médicament contenant de l'aliskirène, comme Rasilez, qui est utilisé pour faire baisser la pression artérielle – l'emploi d'APO-QUINAPRIL/HCTZ avec ce type de médicament est déconseillé;
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) – on reconnaît les ARA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « SARTAN »;
- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA); l'emploi d'APO-QUINAPRIL/HCTZ dans ce cas est déconseillé;
- Vous prenez des médicaments contre le cancer (temsirolimus, évérolimus), contre le rejet d'organe (sirolimus) ou contre le diabète (gliptines). La prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), comme APO-QUINAPRIL/HCTZ, 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;
- Vous avez des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis (éruptions cutanées accompagnées de plaques écailleuses qui démangent et apparaissent habituellement sur les genoux, les coudes, le tronc et le cuir chevelu);
- Vous avez eu des problèmes respiratoires ou pulmonaires (y compris une inflammation ou du liquide dans les poumons) par le passé après l'utilisation d'un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide. Si vous présentez un essoufflement grave ou avez beaucoup de difficulté respirer après avoir pris APO-QUINAPRIL/HCTZ, arrêtez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement.

#### **Autres avertissements à connaître :**

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

- APO-QUINAPRIL/HCTZ 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 pendant plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.
- Pendant votre traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ :
  - 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 professionnel de la santé 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 peut entraîner l'apparition soudaine de troubles oculaires :**

- **Choroïdien** : 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 et obtenir des soins médicaux d'urgence. Ces troubles oculaires sont liés et peuvent se manifester dans les heures ou les semaines qui suivent le début du traitement par APO-QUINAPRIL/HCTZ.

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

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

**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 sur vous. Des étourdissements, des vertiges ou des évanouissements peuvent survenir, surtout après la première dose ou une augmentation de la dose. Faites preuve de prudence lorsque vous prenez le volant ou que vous utilisez une machine potentiellement dangereuse.

**L'hydrochlorothiazide que renferme APO-QUINAPRIL/HCTZ peut causer une toxicité respiratoire soudaine appelée *syndrome de détresse respiratoire aiguë* (SDRA).**

- Le traitement par l'hydrochlorothiazide peut causer un œdème pulmonaire accumulation de liquide dans les poumons en quelques minutes à quelques heures après l'administration.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si, de la santé en cas d'apparition soudaine de difficultés ou de difficultés respiratoires, de fièvre et

d'hypotension artérielle (par exemple, étourdissements ou légers vertiges). Arrêtez de prendre APO-QUINAPRIL/HCTZ et demandez une aide médicale immédiate.

**Apparition de psoriasis ou aggravation du psoriasis :**

APO-QUINAPRIL/HCTZ peut causer l'apparition ou l'aggravation du psoriasis. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes de psoriasis ou si votre psoriasis s'aggrave.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-QUINAPRIL/HCTZ :**

- Corticotrophine (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 de la monoamine-oxydase (IMAO) ou 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 sulfonyles)
- 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
- Médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque chronique tels qu'Entresto (sacubitril/valsartan)
- 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, triamtèrene, 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
- Médicaments qui diminuent le taux de sucre dans le sang tels que les inhibiteurs de la DPP-4 (linagliptine, saxagliptine et sitagliptine)

- 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
- Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (EPN) utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) utilisés pour atténuer la douleur et l'enflure (p. ex., ibuprofène, naproxène et célécoxib)
- Médicaments pour abaisser la tension artérielle, y compris les diurétiques (pour éliminer le surplus d'eau), les médicaments contenant de l'aliskirène (p. ex., Rasilez), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- 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)

### **Comment APO-QUINAPRIL/HCTZ s'administre-t-il :**

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

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

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

### **Dose 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, 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 omise :**

Si vous oubliez de prendre votre dose de la journée, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. S'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, il faut laisser tomber celle qui a été oubliée. Prenez la prochaine dose au moment prévu. NE doublez PAS la dose.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-QUINAPRIL/HCTZ?

Lorsque vous prenez APO-QUINAPRIL/HCTZ, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Étourdissements, maux de tête, trouble du sommeil
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux
- 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

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

Effets secondaires graves 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>FRÉQUENT</b>			
<b>Tension artérielle basse</b> : étourdissements, évanouissements et vertiges au moment de se lever d'une position assise ou couchée	√		
<b>Baisse ou hausse du taux de potassium dans le sang</b> : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome :</b> 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.		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique y compris ;</b> notamment œdème angioneurotique, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à 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		√	
<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		√	
<b>Fièvre</b>		√	
<b>Essoufflement</b>			√
<b>Éruption cutanée, taches rouges sur la peau, y compris à cause du psoriasis</b>	√		
<b>RARE</b>			
<b>Diminution du nombre de plaquettes :</b> ecchymoses (bleus), saignement, fatigue et faiblesse		√	

Effets secondaires graves 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	
<u>Diminution du nombre de globules blancs</u> : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes grippaux		√	
<u>Œdème</u> : enflure des mains, des chevilles et des pieds		√	
<b>Vomissement de sang</b>			√
<b>Quantité élevée d'azote dans le sang (hyperazotémie)</b> : fréquence cardiaque élevée, tension artérielle élevée, fatigue, confusion, vertige, étourdissements, diminution du volume d'urine			√
<b>Douleur à la poitrine</b> <b>Crise cardiaque</b>			√
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse</b> : réaction sévère où la peau pèle, surtout dans la bouche et près des yeux			√
<b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (inflammation des tissus pulmonaires ou accumulation de liquide dans les poumons)</b> : grave difficulté à respirer, y compris essoufflement, fièvre, faiblesse et confusion			√
<b>INCONNU</b>			
<b>Troubles oculaires</b> : <b>Épanchement choroïdien</b> : taches sombres dans le champ visuel, douleur oculaire, vision floue <b>Myopie</b> : difficulté à <i>voir</i> de loin ou une vision floue survenant soudainement <b>Glaucome</b> : augmentation de la pression dans les yeux, douleur aux yeux			√
<b>Anémie</b> : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	

Effets secondaires graves 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>Inflammation du pancréas</b> : douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		✓	
<b>Tachycardie</b> : battements cardiaques rapides		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada 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 comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### Conservation :

Protéger de l'humidité, garder le récipient bien fermé et conserver entre 15°C et 30°C.

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

#### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-QUINAPRIL/HCTZ :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 5 mars 2024