



ACUILIX 20 mg/12,5 mg

Quinapril HCL, Hydrochlorthiazide

Comprimé pelliculé sécable

Date : 10/2017. Version : 0.01

Marché de référence : France

Tunisie

Mention Légale Longue

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACUILIX 20 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hydrochlorothiazide	12,5 mg
Chlorhydrate de quinapril	21,7 mg
Quantité correspondant à quinapril base	20,0 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés sécables.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Fonction rénale normale : la posologie habituelle est d'un comprimé en une prise quotidienne.

Insuffisance rénale :

- Clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min: la posologie initiale habituelle est d'un demi-comprimé en une prise quotidienne.
La baisse physiologique de la fonction rénale due à l'âge doit être prise en compte pour la détermination de la dose initiale.
Chez ces malades, la pratique médicale normale comprend un contrôle périodique du potassium et de la créatinine, par exemple tous les deux mois en période de stabilité thérapeutique.
- Clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min: contre-indication.

4.3. Contre-indications

Quinapril/Hydrochlorothiazide ne doit jamais être utilisé :

- au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6),
- en cas d'hypersensibilité au quinapril ou à l'hydrochlorothiazide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- en cas d'antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion,
- en association avec sacubitril/valsartan à cause d'une augmentation du risque d'angio-œdème,
- chez les patients souffrant d'angio-œdème neurotique idiopathique ou héréditaire,
- chez les patients souffrant d'anurie ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min),
- chez les patients atteints d'obstruction dynamique à l'éjection ventriculaire gauche,
- en cas d'encéphalopathie hépatique, créatininémie,
- l'association d'ACUILIX à des médicaments contenant de l'aliskiren est contre-indiqué chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

L'association Quinapril / Hydrochlorothiazide doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de sténose aortique.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

L'association de ce médicament avec les diurétiques épargneurs de potassium, les sels de potassium, sultopride, l'estramustine, le lithium et l'aliskiren (sauf chez le patient diabétique ou l'insuffisant rénal) est déconseillée (voir rubrique 4.5).

LIEES AU QUINAPRIL

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

Il est établi que l'association d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou d'aliskiren augmente le risque d'hypotension, d'hyperkaliémie et d'altération de la fonction rénale (incluant le risque d'insuffisance rénale aiguë).

En conséquence, le double blocage du SRAA par l'association d'IEC, d'ARA II ou d'aliskiren n'est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d'un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l'ionogramme sanguin et de la pression artérielle. Les IEC et les ARA II ne doivent pas être associés chez les patients atteints d'une néphropathie diabétique.

Risque de neutropénie/agranulocytose sur terrain immunodéprimé

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ont exceptionnellement entraîné une agranulocytose et/ou une dépression médullaire lorsqu'ils étaient administrés à doses élevées, chez les patients ayant une hypertension non compliquée, mais plus fréquemment chez des patients insuffisants rénaux en particulier s'ils ont également une pathologie associée à l'utilisation concomitante d'immunosuppresseur ou d'autres agents qui peuvent être associés à une neutropénie / agranulocytose. Les médecins devront préciser aux patients l'importance de rapporter immédiatement tout signe d'infection (mal de gorge, fièvre...) qui pourrait être le signe de neutropénie (voir rubrique 4.5)

Une agranulocytose a rarement été rapportée pendant le traitement par le quinapril. Comme pour les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, un suivi des globules blancs doit être envisagé chez les patients atteints de collagénose vasculaire et / ou d'une maladie rénale.

Angio-œdème (œdème de Quincke)

Un angio-œdème a été signalé chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Si un stridor laryngé ou un angio-œdème du visage, de la langue ou de la glotte surviennent, le traitement doit être arrêté immédiatement, le patient doit être traité de façon appropriée et surveillé jusqu'à la disparition de l'œdème. Lorsque l'œdème n'intéresse que la face et les lèvres, l'évolution est en général régressive sans traitement, bien que les antihistaminiques aient été utilisés pour soulager les symptômes.

La prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ne doit plus être envisagée par la suite chez ces patients (voir rubrique 4.3).

L'angio-œdème associé à un œdème laryngé peut être fatal. Lorsqu'il y a atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, pouvant entraîner une obstruction des voies aériennes, une solution d'adrénaline sous-cutanée à 1/1000 (0,3 ml à 0,5 ml), doit être administrée rapidement.

Les patients ayant un antécédent d'œdème de Quincke non lié à la prise d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion ont un risque accru d'œdème de Quincke sous inhibiteur de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.3).

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

Angio-œdème intestinal

Un angio-œdème intestinal a été signalé chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). Ces patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements). Ces cas n'étaient pas toujours précédés d'un angio-œdème de la face et les taux d'estérase C-1 étaient normaux. L'angio-œdème était diagnostiqué par scanner ou échographie abdominale, ou suite à une chirurgie et les symptômes étaient réversibles à l'arrêt du traitement par IEC. L'angio-œdème intestinal doit faire partie du diagnostic différentiel chez les patients traités sous IEC présentant des douleurs abdominales.

Hémodialyse et aphérèse des LDL

Des réactions anaphylactoïdes (œdèmes de la langue et des lèvres avec dyspnée et baisse tensionnelle) ont également été observées au cours d'hémodialyses utilisant des membranes de haute perméabilité (polyacrylonitrile 'AN69') chez des patients traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Il est recommandé d'éviter cette association, soit en ayant recours à un autre médicament antihypertenseur, soit en utilisant d'autres membranes pour la dialyse. Des réactions similaires ont été observées pendant l'aphérèse des lipoprotéines de basses densité avec du dextrans-sulfate. Cette méthode ne devrait donc pas être utilisée chez les patients traités avec des IEC.

Grossesse

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

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

En cas d'atteinte hépatique, les diurétiques thiazidiques et apparentés peuvent induire une encéphalopathie hépatique. Dans ce cas, l'administration du diurétique doit être immédiatement interrompue.

Des cas de réaction de photosensibilité ont été rapportés lors de l'utilisation des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8).

En cas de survenue de réaction de photosensibilité sous traitement, il est recommandé d'interrompre le traitement. Si une réadministration du traitement est indispensable, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, un sulfonamide, peut provoquer une réaction idiosyncratique entraînant une myopie aiguë transitoire et un glaucome aigu à angle fermé. Les symptômes comprennent l'apparition soudaine d'une diminution de l'acuité visuelle ou d'une douleur oculaire et se produisent généralement en quelques heures à plusieurs semaines après l'initiation du médicament. Non traité le glaucome aigu à angle fermé peut conduire à une perte de la vision permanente. Le traitement primaire consiste à cesser l'hydrochlorothiazide aussi rapidement que possible. Des traitements médicaux et chirurgicaux devront peut-être être envisagés rapidement si la pression intraoculaire reste incontrôlée. Les facteurs de risque de développer un glaucome à angle fermé peuvent comprendre un antécédent d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

LIEES AU QUINAPRIL ET A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou de bronchites asthmatiques, par exemple, purpura, photosensibilité, urticaire, angéite nécrosante, détresse respiratoire, incluant pneumonie et œdème pulmonaire, réactions anaphylactiques.

Précautions d'emploi :

LIEES AU QUINAPRIL

Toux

Une toux a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est non-productive, persistante et disparaît à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme. Dans le cas où la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion s'avère indispensable, la poursuite du traitement peut-être envisagée.

Enfant

L'efficacité et la tolérance du quinapril chez l'enfant n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque /cardiopathie

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, on peut prévoir des changements dans la fonction rénale chez les sujets prédisposés. Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement avec le quinapril peut être associé à une oligurie et/ou une azotémie progressive et dans de rares cas, à une insuffisance rénale aiguë et/ou à un décès.

Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, etc...)

Une stimulation importante du système rénine-angiotensine-aldostérone est observée en particulier au cours des déplétions hydrosodées importantes (régime désodé strict ou traitement diurétique prolongé) chez les patients à pression artérielle

initialement basse, en cas de sténose artérielle rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose œdémato-ascitique. Le blocage de ce système par un inhibiteur de l'enzyme de conversion peut alors provoquer, surtout lors de la première prise et au cours des deux premières semaines de traitement une brusque chute tensionnelle et/ou, quoique rarement et dans un délai plus variable, une élévation de la créatinine plasmatique traduisant une insuffisance rénale fonctionnelle parfois aiguë.

Dans tous ces cas de figure, la mise en route de traitement doit alors être progressive (voir rubrique 4.2).

Hypotension symptomatique

Quinapril/HCTZ peut provoquer une hypotension symptomatique mais en général pas plus fréquemment que l'un ou l'autre médicament utilisé en monothérapie.

L'hypotension symptomatique est rarement observée chez les patients avec une hypertension non compliquée. Chez les patients hypertendus recevant le quinapril, une hypotension est plus susceptible de se produire si le patient présente une hypovolémie (par exemple suite à un traitement diurétique, un régime alimentaire sans sel, une dialyse, une diarrhée ou des vomissements, ou a une hypertension artérielle rénine-dépendante sévère (voir rubrique 4.5 et 4.8).

Si une hypotension symptomatique survient, le patient doit être placé en position couchée et, si nécessaire, doit recevoir une perfusion intraveineuse de solution saline normale. Une réaction hypotensive transitoire n'est pas une contre-indication aux doses ultérieures, cependant, de faibles doses de quinapril ou tout autre diurétique doit être envisagé si cet événement se produit.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, qui présentent un risque d'hypotension excessive, la thérapie par le quinapril doit être débutée à la dose recommandée sous étroite surveillance médicale ; ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que le dosage du quinapril est augmenté.

Des considérations similaires s'appliquent aux patients atteints de cardiopathie ischémique ou de maladie cérébrovasculaire chez lesquels une baisse excessive de la pression artérielle pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, une surveillance de la fonction rénale au cours du traitement doit être effectuée si cela est nécessaire, bien que dans la majorité des cas, la fonction rénale ne se modifie pas ou peut s'améliorer.

La demi-vie du quinaprilate est prolongée lorsque la clairance de la créatinine diminue. Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min, le traitement doit être initié à une posologie initiale faible, puis celle-ci est éventuellement ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (voir rubrique 4.2).

La fonction rénale doit être étroitement surveillée bien que les études initiales n'indiquent pas que le quinapril détériore la fonction rénale.

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

En conséquence de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, les altérations de la fonction rénale peuvent être anticipées chez les individus prédisposés. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère, dont la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par le quinapril peut être associé à une oligurie et / ou une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et / ou à la mort.

Dans les études cliniques chez des patients hypertendus présentant une sténose unilatérale ou bilatérale de l'artère rénale, des augmentations de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique ont été observées chez certains patients après un traitement par IEC. Ces augmentations se sont presque toujours avérées réversibles avec l'arrêt de l'administration de l'IEC et/ou du diurétique. Chez ces patients, la fonction rénale doit être surveillée pendant les premières semaines du traitement.

Certains patients hypertendus ou insuffisants cardiaques sans maladie rénale préexistante apparente ont présenté des augmentations (> 1.25 fois la limite normale supérieure) de l'azote uréique sanguin et de la créatinine sérique, augmentations habituellement mineures et passagères, surtout en cas de prise de quinapril en même temps qu'un diurétique. Des augmentations d'azote uréique et de la créatinine sérique de 2% et 2% respectivement ont été observées chez des patients hypertendus sous quinapril en monothérapie et de 4% et 3% respectivement chez des patients hypertendus sous quinapril/HCTZ.

Ces augmentations sont plus susceptibles d'apparaître chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante. Une diminution de la dose et/ou l'arrêt du diurétique et/ou du quinapril peuvent s'avérer nécessaires.

Il n'y a pas suffisamment de données existantes chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml / ml). Le traitement n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Affections hépatiques

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, l'association d'ACUILIX avec un diurétique et notamment un diurétique thiazidique doit être réalisée avec précaution en raison de la possible survenue d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.

Le quinapril est rapidement désestérifié en quinaprilat (diacide de quinapril, le principal métabolite) qui, dans les études chez l'humain et l'animal est un puissant inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Chez les patients atteints d'une cirrhose alcoolique, les concentrations en quinaprilate, métabolite sont réduites. Le métabolisme du quinapril en quinaprilate est normalement dépendant de l'estérase hépatique et de la désestérification du quinapril.

Rarement, les IEC ont été associés à un syndrome débutant comme un ictère choléstatique et progressant vers une nécrose hépatique fulminante (dans certains cas mortelle). Les patients, qui, au cours d'un traitement par les IEC, présentent un ictère ou des enzymes hépatiques significativement élevées doivent arrêter le quinapril/HCTZ et bénéficier d'un suivi médical approprié.

Sujet ayant une athérosclérose connue

Puisque le risque d'hypotension existe chez tous les patients, on sera particulièrement prudent chez ceux ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale en débutant le traitement à faible posologie.

Hypertension rénovasculaire

Le traitement de l'hypertension artérielle rénovasculaire est la revascularisation. Néanmoins, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utiles aux malades présentant une hypertension rénovasculaire dans l'attente de l'intervention correctrice ou lorsque cette intervention n'est pas possible. Le traitement doit alors être institué avec une dose faible et une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie doit être exercée, certains patients ayant développé une insuffisance rénale fonctionnelle, réversible à l'arrêt du traitement.

Désensibilisation

Les patients recevant des IEC pendant un traitement de désensibilisation au venin d'hyménoptère ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital. Chez les mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été temporairement suspendus, mais elles sont réapparues lors de nouvelles expositions par inadvertance

Autres populations à risque

Chez les patients en insuffisance cardiaque sévère (stade IV) ou chez les patients diabétiques insulino-dépendants (tendance spontanée à l'hyperkaliémie) : l'instauration du traitement se fera sous surveillance médicale avec une posologie initiale réduite.

Ne pas interrompre un traitement par bêta-bloquant chez un hypertendu atteint d'insuffisance coronarienne : l'IEC sera ajouté au bêta-bloquant.

Anémie

Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine a été mise en évidence chez des patients transplantés rénaux ou hémodialysés, baisse d'autant plus importante que les valeurs de départ sont élevées ; cet effet ne semble pas dose-dépendant mais serait lié au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Cette baisse est modérée, survient dans un délai de 1 à 6 mois puis reste stable. Elle est réversible à l'arrêt du traitement. Celui-ci peut être poursuivi chez ce type de patients, en pratiquant un contrôle hématologique régulier.

Intervention chirurgicale / anesthésie

Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale majeure ou une anesthésie par des agents provoquant une hypotension, le quinapril peut bloquer la production de l'angiotensine II secondaire à la libération de rénine. Si une hypotension se produit et qu'elle est attribuée à ce mécanisme, elle peut être corrigée par une augmentation de la volémie.

Différences ethniques

Il a été rapporté que les patients noirs recevant un IEC ont une incidence plus élevée d'angio-œdème par rapport aux autres patients. Il convient également de noter que dans les essais cliniques contrôlés, les IEC ont un effet sur la pression artérielle qui est moins important chez les patients noirs.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Equilibre hydro-électrolytique

- *Natrémie*

Elle doit être contrôlée avant la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Tout traitement diurétique peut en effet provoquer une hyponatrémie, aux conséquences parfois graves. La baisse de la natrémie pouvant être initialement asymptomatique, un contrôle régulier est donc indispensable et doit être encore plus fréquent dans les populations à risque représentées par les sujets âgés, a fortiori dénutris, et les cirrhotiques (voir rubriques 4.8 et 4.9).

- *Kaliémie*

La déplétion potassique avec hypokaliémie constitue le risque majeur des diurétiques thiazidiques et apparentés. Le risque de survenue d'une hypokaliémie (< 3,5 mmol/l) doit être prévenu dans certaines populations à risque représentées par les sujets âgés et/ou dénutris et/ou polymédiqués, les cirrhotiques avec œdèmes et ascite, les coronariens, les insuffisants cardiaques. En effet, dans ce cas, l'hypokaliémie majore la toxicité cardiaque des digitaliques et le risque de trouble du rythme.

Chez les patients présentant un espace QT long, d'origine congénitale ou médicamenteuse, l'hypokaliémie favorise la survenue de troubles du rythme sévères, en particulier des torsades de pointes, potentiellement fatales, surtout en présence d'une bradycardie. Dans tous les cas, des contrôles plus fréquents de la kaliémie sont nécessaires. Le premier contrôle de potassium plasmatique doit être effectué au cours de la semaine qui suit la mise en route du traitement.

- *Calcémie*

Les diurétiques thiazidiques et apparentés diminuent l'excrétion urinaire du calcium et peuvent entraîner une augmentation légère et transitoire de la calcémie en l'absence d'anomalies connues du métabolisme calcique.

ACUILIX doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypercalcémie et il ne doit être administré qu'après correction de toute hypercalcémie préexistante. ACUILIX doit être interrompu en cas de survenue d'une hypercalcémie lors du traitement. La calcémie doit être contrôlée régulièrement pendant le traitement par les diurétiques thiazidiques.

Une hypercalcémie marquée peut être le signe d'une hyperparathyroïdie masquée. Les diurétiques thiazidiques doivent être arrêtés avant d'explorer la fonction parathyroïdienne.

Glycémie et lipidémie

L'effet hyperglycémiant des diurétiques thiazidiques et apparentés est modeste. Néanmoins, chez le diabétique, le contrôle de la glycémie doit être systématique. Les diurétiques thiazidiques peuvent également augmenter les taux sériques de cholestérol et triglycérides.

Uricémie

La déplétion hydrosodée induite par les thiazidiques réduit l'élimination urinaire d'acide urique. Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux accès de goutte peut être augmentée: la posologie sera alors adaptée en fonction des concentrations d'acide urique.

Fonction rénale et diurétiques

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

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

$$*Cl_{cr} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 0.814 \times \text{créatininémie}.$$

Avec:

- l'âge exprimé en années,
- le poids en kg,
- la créatininémie en micromol/l.

Cette formule est valable pour les sujets âgés de sexe masculin, et doit être corrigée pour les femmes en multipliant le résultat par 0.85.

L'hypovolémie, secondaire à la perte d'eau et de sodium induite par le diurétique en début de traitement, entraîne une réduction de la filtration glomérulaire. Il peut en résulter une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie. Cette insuffisance rénale fonctionnelle transitoire est sans conséquence chez le sujet à fonction rénale normale mais peut aggraver une insuffisance rénale préexistante.

Hypotension

ACUILIX doit être administré avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant avec d'autres antihypertenseurs. L'hydrochlorothiazide contenu dans ACUILIX peut potentialiser l'action d'autres médicaments anti-hypertenseurs, particulièrement les inhibiteurs adrénérgiques ganglionnaires ou périphériques.

Pathologie hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une atteinte hépatique évolutive, la prescription d'ACUILIX, de par la présence d'hydrochlorothiazide, doit être réalisée avec précaution en raison de la survenue possible d'altérations de l'équilibre hydroélectrique pouvant aboutir à un coma hépatique. Si des signes de coma hépatique apparaissent, l'arrêt du traitement doit être immédiat.

Sportifs

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

LIEES AU QUINAPRIL ET A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Insuffisance rénale fonctionnelle

Chez certains hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan biologique témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement sera interrompu et éventuellement repris soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Hypotension et déséquilibre hydroélectrolytique

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

Une surveillance régulière des électrolytes plasmatiques sera effectuée chez ces patients.

Une hypotension importante peut nécessiter la mise en place d'une perfusion intraveineuse de sérum salé isotonique.

Une hypotension transitoire n'est pas une contre-indication à la poursuite de traitement. Après rétablissement d'une volémie et d'une pression artérielle satisfaisante, il est possible de reprendre le traitement soit à posologie réduite soit avec un seul des constituants.

Kaliémie

L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion à un diurétique hypokaliémiant n'exclut pas la survenue d'une hypokaliémie, notamment chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. Un contrôle régulier du potassium plasmatique sera effectué.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions LIEES AU QUINAPRIL

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Associations contre-indiquées

+ Aliskiren (chez le patient diabétique ou insuffisant rénal) (TFG <60 ml/min/1,73 m²)

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

+ Sacubitril

Augmentation du risque d'angio-œdème.

Associations déconseillées

+ Aliskiren sauf chez le patient insuffisant rénal ou diabétique (voir associations contre-indiquées)

Risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

Sauf pour l'éplérénone et la spironolactone à des doses comprises entre 12,5 mg et 50 mg/jour dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'en cas d'hypokaliémie :

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

Si l'association est justifiée, contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale.

+ Estramustine

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

+ Potassium

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

Association déconseillée sauf s'il existe une hypokaliémie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants et insuline)

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

Renforcer l'autosurveillance glycémique.

•

+ Diurétiques hypokaliémiants

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

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

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

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

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

+ Autres agents connus pour provoquer des angio-oedèmes

Les patients prenant un traitement concomitant par inhibiteur de la mTOR (par exemple temsirolimus) ou par inhibiteur de la DPP-IV (par exemple vildagliptine) ou inhibiteur de l'endopeptidase neutre peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème. La prudence est recommandée lorsqu'un traitement par inhibiteur de la mTOR, de la DPP-IV ou de l'endopeptidase neutre est initié chez un patient déjà traité par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC).

+ Eplérénone

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

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

+ Spironolactone

Avec la spironolactone à la posologie de 12,5 à 50 mg par jour, et avec des doses faibles d'inhibiteur d'enzyme de conversion. Dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de classe III ou IV (NYHA) avec fraction d'éjection < 35% et préalablement traitée par l'association inhibiteur de conversion + diurétique de l'anse.

Risque d'hyperkaliémie, en cas de non-respect des conditions de prescription de cette association.

Vérifier au préalable l'absence d'hyperkaliémie et d'insuffisance rénale.

Surveillance biologique étroite de la kaliémie et de la créatininémie (une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois ensuite).

Associations à prendre en compte

+ Gliptines

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

+ Or

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

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

+ Everolimus, sirolimus, temsirolimus

Majoration du risque d'angio-œdème.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations déconseillées

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (l'hypokaliémie est un facteur favorisant).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antidiabétiques (hypoglycémiants oraux et insuline)

L'hyperglycémie induite par les thiazidiques peut compromettre le contrôle de la glycémie. La déplétion potassique augmente l'intolérance au glucose.

Une surveillance de la glycémie et une supplémentation potassique doivent être envisagées si besoin, afin de maintenir des concentrations sériques de potassium adéquates et adapter le traitement antidiabétique selon le besoin (voir rubrique 4.4).

+ Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

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

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

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

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

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

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

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

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

Dans l'insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, commencer par une dose très faible d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, éventuellement après réduction de la dose du diurétique hypokaliémiant associé.

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

-
-

+ Autres hypokaliémiants

L'hypokaliémie est un facteur favorisant l'apparition de troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes, notamment) et augmentant la toxicité de certains médicaments, par exemple la digoxine. De ce fait, les médicaments qui peuvent entraîner une hypokaliémie sont impliqués dans un grand nombre d'interactions. Il s'agit des diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, des laxatifs stimulants, des glucocorticoïdes, du tétracosactide et de l'amphotéricine B (voie IV).

+ Carbamazépine

Risque d'hyponatrémie symptomatique.

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

+ Digoxine

Les perturbations électrolytiques induites par les thiazidiques, telles que l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie, augmentent le risque de toxicité de la digoxine, ce qui peut conduire à des événements arythmiques mortels.

+ Digitaliques

Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.

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

+ Metformine

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

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

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes

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

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

Surveillance clinique, biologique et électrocardiographique.

+ Produits de contraste iodés

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

Réhydratation avant administration du produit iodé.

+ Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés)

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

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

Associations à prendre en compte

+ Calcium

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

+ Ciclosporine

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

+ Autres médicaments hyponatrémiants

Certains médicaments sont plus fréquemment impliqués dans la survenue d'une hyponatrémie. Ce sont les diurétiques, la desmopressine, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine, la carbamazépine et l'oxcarbazépine. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyponatrémie.

LIEES A L'ASSOCIATION

+ Hyperkaliémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime. L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

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

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

Associations déconseillées

+ Lithium

Augmentation de la lithémie, pouvant atteindre des valeurs toxiques avec signes de surdosage du lithium, comme lors d'un régime désodé (diminution de l'excrétion rénale du lithium).

Une augmentation de la lithémie et des symptômes de toxicité associés ont été rapportés chez les patients recevant du lithium en association avec des IEC en raison de la diminution du sodium entraînée par ces agents.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance stricte de la lithémie et adaptation de la posologie du lithium.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acide acétylsalicylique

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

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.

Associations à prendre en compte

+ Alphabloquants à visée urologique

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

+ Antihypertenseurs alpha-bloquants

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

+ Dérivés nitrés et apparentés

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

EFFETS LIES AU QUINAPRIL

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir

rubrique 4.4).

L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

L'exposition aux IEC au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à un IEC à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être surveillés sur le plan tensionnel (voir aussi rubriques 4.3 et 4.4).

EFFETS LIES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Il y a peu de données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, surtout pendant le premier trimestre. Les études animales sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse le placenta. En prenant en compte le mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation pendant le deuxième et le troisième trimestre de grossesse pourrait compromettre l'irrigation fœto-placentaire et pourrait provoquer au niveau fœtal et néonatal des événements de type ictère, troubles électrolytiques et thrombocytopenie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la prééclampsie à cause du risque de diminution du volume plasmatique et d'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension essentielle chez la femme enceinte à l'exception des rares situations où aucune autre alternative thérapeutique ne peut être envisagée.

Allaitement

EFFETS LIES AU QUINAPRIL

Des données limitées de pharmacocinétique montrent des concentrations très faibles dans le lait maternel.

Même si ces concentrations paraissent non significatives du point de vue clinique, l'utilisation du quinapril pendant l'allaitement n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés et pendant les premières semaines post accouchement, à

cause du risque hypothétique d'événements cardiovasculaires et rénaux et parce que l'expérience clinique est insuffisante.

Concernant les nouveaux nés plus âgés, l'utilisation du quinapril chez la femme allaitante peut être envisagée si le traitement est nécessaire à la mère et que l'enfant est surveillé par rapport aux événements indésirables.

EFFETS LIES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

L'hydrochlorothiazide est excrété dans le lait maternel en faibles quantités. Les thiazidiques en fortes doses, provoquant une diurèse intense peuvent inhiber la lactation. L'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant l'allaitement n'est pas recommandée. Si l'hydrochlorothiazide est utilisé pendant l'allaitement, les doses utilisées doivent être gardées au niveau le plus bas possible.

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

Une prudence particulière devra être observée chez les conducteurs de véhicules automobiles et les utilisateurs de machines, en raison du risque de sensation de vertiges, particulièrement en début de traitement.

4.8. Effets indésirables

Au plan clinique :

Les effets indésirables du tableau suivant ont été observés et rapportés pendant un traitement avec le quinapril/HCTZ avec les catégories de fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite [#] , rhinite [#]
	Peu fréquent	Infection virale, infection urinaire, sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Agranulocytose ^{##} , anémie hémolytique [#] [∞] , neutropénie ^{##} , thrombocytopénie [#] , éosinophilie [#] , anémie sur des terrains particuliers (transplantés rénaux, hémodialysés), leucopénie, aplasie médullaire
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactoïde [#]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperkaliémie ^{##} , goutte [#] , hyperuricémie [#]
	Peu fréquent	Altération de la tolérance au glucose
	Fréquence	Déplétion potassique avec hypokaliémie, notamment

	indéterminée	cas de diurèse intensive et particulièrement grave dans certaines populations à risque ; hyponatrémie avec hypovolémie à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension orthostatique voire d'un syndrome confusionnel. La perte concomitante d'ions chlore peut secondairement entraîner une alcalose métabolique compensatrice : l'incidence et l'amplitude de cet effet sont faibles.
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie [#]
	Peu fréquent	État confusionnel [#] , dépression [#] , nervosité [#]
Affections du système nerveux	Fréquent	Vertiges [#] , céphalées [#] , somnolence [#]
	Peu fréquent	Accident ischémique transitoire [#] , syncope [#] , paresthésie [#] , dysgueusie [#]
	Rare	Trouble de l'équilibre
	Fréquence indéterminée	Accident cérébrovasculaire [#]
Affections oculaires	Peu fréquent	Amblyopie [#]
	Très rare	Vision floue [#]
	Fréquence indéterminée	Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé (voir rubrique 4.4)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertiges [#] , acouphènes [#]
Affections cardiaques	Fréquent	Angine de poitrine ^{###} , tachycardie [#] , palpitations [#]
	Peu fréquent	Infarctus du myocarde [#]
	Fréquence indéterminée	Arythmie
Affections vasculaires	Fréquent	Vasodilatation [#]
	Peu fréquent	Hypotension [#]
	Fréquence indéterminée	Hypotension orthostatique [#]

	ée	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux [#] : une toux sèche a été rapportée avec l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Elle est caractérisée par sa persistance ainsi que par sa disparition à l'arrêt du traitement. L'étiologie iatrogénique doit être envisagée en présence de ce symptôme ;
	Peu fréquent	Dyspnée [#] , sécheresse de la gorge
	Rare	Pneumonie à éosinophiles ^{###} , obstruction des voies respiratoires supérieures par angio-oedème (qui peut être fatal) [#]
	Fréquence indéterminée	Bronchospasme [#] , pneumopathie
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Vomissements [#] , diarrhée [#] , dyspepsie [#] , douleurs abdominales [#] , nausées [#]
	Peu fréquent	Flatulence [#] , sécheresse de la bouche [#]
	Rare	Constipation, glossite
	Très rare	Iléus [#] , angio-œdème intestinal
	Fréquence indéterminée	Pancréatite [#] , gastralgies, anorexie
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Hépatite [#] , jaunisse choléstase [#]
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	En cas d'insuffisance hépatique, possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Alopécie [#] , réaction de photosensibilité [#] , prurit [#] , rash [#] , angio-œdème ^{###} , hyperhidrose [#]
	Rare	Affections de la peau pouvant être associées à de la fièvre, des douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgie, arthrite), inflammation vasculaire (vascularite), dermatite psoriasiforme [#]
	Très rare	Urticaire [#]
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique [#] , érythème multiforme [#] , dermatite exfoliative [#] , pemphigus [#] , purpura, syndrome de Stevens Johnson [#] ; très rares cas d'érythrodermies ; vascularite nécrosante
Affections musculo-squelettiques et	Fréquent	Douleur dorsale [#] , myalgie [#]

systemiques		
	Peu fréquent	Arthralgie [#]
	Fréquence indéterminée	Lupus érythémateux systémique
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Insuffisance rénale [#] , protéinurie
	Fréquence indéterminée	Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Dysfonction érectile [#]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue [#] , asthénie [#] , douleurs à la poitrine [#]
	Peu fréquent	Œdème généralisé ^{##} , pyrexie [#] , œdème périphérique [#]
	Fréquence indéterminée	Sérite, malaise, augmentation de la sudation
Investigations	Fréquent	Créatinine sanguine augmentée [#] , urémie augmentée ^{#*}
	Fréquence indéterminée	Cholestérolémie augmentée [#] , triglycérides sanguins augmentés [#] , hémocrite abaissé [#] , augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation des anticorps antinucléaires, [#] vitesse de sédimentation augmentée

* De telles augmentations sont plus susceptibles de survenir chez les patients recevant un traitement diurétique concomitant comparé à ceux qui sont sous quinapril seulement. Ces augmentations observées sont souvent réversibles lors d'un traitement en continu.

Effets indésirables associés au quinapril, fréquences observées sous traitement par quinapril/HCTZ

Effets indésirables associés au quinapril, fréquences observées sous traitement par quinapril, effets indésirables non associés à l'association quinapril/HCTZ

∞ Chez les patients atteints d'un déficit en G-6-PD congénital, des cas individuels d'anémie hémolytique ont été rapportés.

Au plan biologique :

Electrolytes du sérum : voir rubrique 4.4.

Acide urique, glucose, magnésium, tests de la fonction parathyroïdienne, calcium : voir rubrique 4.4.

Tests hématologiques : voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre National de Pharmacovigilance ou Sécurité du Médicament Pfizer Tunisie.

4.9. Surdosage

Aucune donnée n'est disponible sur un surdosage avec l'association quinapril hydrochlorothiazide.

Les symptômes cliniques les plus probables sont ceux attribuable au surdosage en quinapril c'est-à-dire une hypotension sévère qui peut généralement être traitée par expansion volémique intraveineuse.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés lors d'un surdosage avec l'hydrochlorothiazide en monothérapie sont une déplétion électrolytique (hypokaliémie, hypochlorémie, hyponatrémie) et une déshydratation entraînant une diurèse excessive. Si un digitalique est également administré, l'hypokaliémie peut aggraver une arythmie cardiaque.

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement d'un surdosage par l'association quinapril/hydrochlorothiazide.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont peu d'effet sur l'élimination du quinapril et du quinaprilat.

Le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine associée à un diurétique du segment cortical de dilution, code ATC : C09BA06 (système cardiovasculaire)

Mécanisme d'action

LIE AU QUINAPRIL

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

Cette inhibition porte sur l'enzyme de conversion plasmatique et sur les enzymes de conversion tissulaires aortique et cardiaque.

Il en résulte :

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

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

Le quinapril agit par l'intermédiaire de son métabolite actif, le quinaprilate, les autres métabolites étant inactifs.

LIE A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

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

Caractéristiques de l'activité antihypertensive

LIEES AU QUINAPRIL

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

L'activité antihypertensive après une prise unique se manifeste dès la 1^{ère} heure, est maximum entre 2 et 4 heures et se maintient pendant 24 heures.

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

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

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

En cas de nécessité, l'adjonction d'un diurétique thiazidique (ou apparenté) entraîne une synergie de type additif. L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un thiazidique diminue en outre le risque d'hypokaliémie induite par le diurétique seul.

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

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

En comparaison à une monothérapie, ces études n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique significatif sur l'évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et

sur la mortalité, alors qu'il a été observé une augmentation du risque d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale aiguë et/ou d'hypotension. Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARA II, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

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

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

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

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

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

L'effet thérapeutique des diurétiques thiazidiques reste en plateau au-delà d'une certaine dose, tandis que les effets indésirables continuent d'augmenter : en cas d'inefficacité du traitement, il n'est pas utile, et souvent mal toléré, d'augmenter les doses au-delà des posologies recommandées.

LIEES A L'ASSOCIATION

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

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES AU QUINAPRIL

Absorption

Par voie orale, le quinapril est rapidement absorbé.

La quantité biodisponible représente 60 % de la dose administrée et n'est pas influencée par la prise d'aliments.

Il est hydrolysé en quinaprilate, qui est un inhibiteur spécifique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le pic de concentrations plasmatiques du quinaprilate est atteint en 2 heures.

Distribution

Le quinaprilate est lié à 97 % aux protéines plasmatiques.

Après administration répétée de quinapril en prise unique quotidienne, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de quinaprilate est atteint en 2 jours en moyenne. La demi-vie effective d'accumulation du quinaprilate est de 2 heures.

Élimination

La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du quinaprilate est biphasique de deux heures et de 26 heures pour la phase terminale.

Le quinapril et son métabolite actif sont éliminés aux $\frac{2}{3}$ par le rein. Ils sont faiblement dialysables.

Chez l'insuffisant rénal ayant une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min, les concentrations plasmatiques de quinaprilate et la demi-vie augmentent, quinapril et quinaprilate sont très peu dialysables (5,4 % de la dose administrée retrouvées dans le dialysat d'hémodialyse, moins de 5 % dans le dialysat de dialyse péritonéale).

L'élimination est également ralentie chez le sujet âgé, ce qui correspond à la baisse physiologique de la fonction rénale chez ce type de patients.

Chez le cirrhotique, le défaut d'hydrolyse du quinapril conduit à des concentrations moindres de quinaprilate.

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

Allaitement :

Après administration d'une dose orale unique de 20 mg de quinapril chez six femmes qui allaitent, le L/P (ratio lait/plasma) du quinapril s'élevait à 0,12. Le quinapril n'a pas été décelé dans le lait 4 heures après la dose. Les taux de quinaprilate dans le lait étaient indécelables (<5 µg/L) à n'importe quel moment. Il a été estimé qu'un nouveau-né nourri au lait maternel reçoit environ 1,6 % de la dose maternelle de quinapril adaptée à son poids.

LIEES A L'HYDROCHLOROTHIAZIDE

Absorption

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

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %. La demi-vie est très variable d'un sujet à un autre: elle est comprise entre 6 et 25 heures.

Élimination

La clairance rénale représente 90 % de la clairance totale. Le pourcentage de produit inchangé retrouvé dans les urines est de 95 %.

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

Par défaut d'hydrolyse du quinapril, les concentrations du quinaprilate sont diminuées chez les patients souffrant de cirrhose alcoolique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, carbonate de magnésium lourd, polyvidone K25, stéarate de magnésium, crospovidone, mélange filmogène rose*, cire de candellila.

*Composition du mélange filmogène rose : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane, hypromellose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

PFIZER HOLDING FRANCE

23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE

AMM N° 6033081: 28 comprimés sous plaquette thermoformée
(PVC/Aluminium/Polyamide/Aluminium)

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 Septembre 2017

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I