



MONOGRAPHIE

Inhibace[®]

(cilazapril)

Comprimés

1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Hoffmann-La Roche Limitée
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario)
L5N 6L7

www.rochecanada.com

Numéro de présentation : 125788

® Marque déposée

© Copyright 1993-2008, Hoffmann-La Roche Limitée

CDS 2.0

Date de préparation :
Le 22 mars 1993

Date de révision :
Le 10 février 2009

MONOGRAPHIE

Inhibace®
(cilazapril)

Comprimés à 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

INHIBACE (cilazapril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) administré pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive.

INHIBACE supprime le système rénine-angiotensine-aldostérone et diminue de ce fait les tensions artérielles systolique et diastolique en positions couchée et debout. La rénine est une enzyme qui est libérée dans la circulation par les reins pour stimuler la production d'angiotensine I, un décapeptide inactif. L'angiotensine I est transformée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. L'angiotensine II stimule aussi la sécrétion d'aldostérone, entraînant une rétention hydrosodée. Après absorption, le cilazapril, un promédicament, est hydrolysé en cilazaprilate, son métabolite actif, qui inhibe l'ECA et empêche ainsi la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II. Dans les deux heures qui suivent l'administration de doses thérapeutiques d'INHIBACE, plus de 90 % de l'activité plasmatique de l'ECA est inhibée. L'activité rénine plasmatique (ARP) et les concentrations d'angiotensine I sont plus élevées, tandis que les concentrations d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone sont diminuées. La hausse de l'ARP résulte de la perte de rétroaction négative sur la libération de rénine causée par la baisse des taux d'angiotensine II. La diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner de faibles hausses de la kaliémie ainsi qu'une déperdition hydrosodée. Chez les patients bénéficiant d'une fonction rénale normale, la kaliémie se maintient habituellement à l'intérieur de la gamme des valeurs normales au cours d'un traitement par INHIBACE. Les valeurs moyennes de la kaliémie ont augmenté de 0,02 mEq/L chez les patients dont la créatininémie de base était normale et de 0,11 mEq/L lorsque celle-ci était élevée. La prise simultanée de diurétiques d'épargne potassique peut faire hausser la kaliémie.

L'ECA est identique à la kininase II. INHIBACE peut, par conséquent, entraver la dégradation de la bradykinine, peptide vasodépresseur. Le rôle de cet effet dans l'activité thérapeutique d'INHIBACE n'est pas connu.

Hypertension

L'effet antihypertenseur d'INHIBACE se manifeste habituellement au cours de la première heure suivant la prise du médicament, et l'effet maximal s'observe entre trois et sept heures après l'administration. Les fréquences cardiaques en positions couchée et debout demeurent inchangées. Aucune tachycardie réflexe n'a été observée. De faibles modifications de la fréquence cardiaque, n'ayant aucune signification sur le plan clinique, peuvent survenir.

Aux doses recommandées, l'effet d'INHIBACE en présence d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive se maintient jusqu'à 24 heures; chez certains patients, toutefois, il peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. Il y a lieu d'évaluer la tension artérielle après deux à quatre semaines de traitement et d'ajuster la posologie, au besoin. L'effet antihypertenseur d'INHIBACE se maintient durant le traitement au long cours. Aucune hausse rapide de la tension artérielle n'a été observée après le retrait subit d'INHIBACE.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris Inhibace, est généralement moindre chez les patients de race noire que chez les autres patients. Cependant, la race n'influence pas la réponse lorsque le cilazapril est administré en association avec l'hydrochlorothiazide.

Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal sont en général demeurés inchangés lors de l'administration d'INHIBACE.

Insuffisance cardiaque congestive

En présence d'insuffisance cardiaque congestive, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique sont habituellement activés, ce qui entraîne une vasoconstriction générale et favorise la rétention hydrosodée. En inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone et en diminuant ainsi la résistance vasculaire générale (postcharge) et la pression pulmonaire capillaire (précharge), INHIBACE améliore les conditions de travail du cœur défaillant chez les patients sous diurétiques ou digitaliques, voire les deux. INHIBACE commence à agir en une à deux heures et exerce son effet maximal 2 à 4 heures après la première dose. La tolérance à l'effort a augmenté chez ces patients et s'est accompagnée d'une amélioration des symptômes cliniques. Les patients étudiés présentaient surtout une insuffisance cardiaque congestive de classe II ou III selon les critères de la *New York Heart Association (NYHA)*. L'effet d'INHIBACE sur la survie des patients atteints d'insuffisance cardiaque n'a pas été évalué.

Pharmacocinétique

Le cilazapril est bien absorbé et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate et leur délai de manifestation après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril figurent ci-après :

Dose orale (mg)	Cilazapril		Cilazaprilate	
	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)
0,5	17,0	1,1	5,4	1,8
1,0	33,9	1,1	12,4	1,8
2,5	82,7	1,1	37,7	1,9
5,0	182,0	1,0	94,2	1,6

Les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate sont atteintes dans les deux heures qui suivent l'administration du cilazapril.

L'inhibition maximale de l'ECA est supérieure à 90 % après l'administration de 1 à 5 mg de cilazapril, tandis qu'elle varie entre 70 et 80 % après l'administration de 0,5 mg de cilazapril.

On observe un effet proportionnel à la dose après l'administration de 1 à 5 mg de cilazapril. L'administration de 0,5 mg semble donner lieu à un effet non proportionnel à la dose, qui reflète la liaison à l'ECA. Les doses plus élevées de cilazapril sont associées à une durée plus longue d'inhibition maximale de l'ECA.

La biodisponibilité absolue du cilazaprilate après l'administration orale de cilazapril s'élève à 57 % d'après les concentrations retrouvées dans l'urine. (La biodisponibilité absolue du cilazaprilate après l'administration orale de cilazaprilate est de 19 %.) L'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration de cilazapril diminue de 29 % la concentration plasmatique maximale moyenne de cilazaprilate, retarde d'une heure la manifestation du pic plasmatique et diminue de 14 % la biodisponibilité du cilazaprilate. Ces changements pharmacocinétiques influent peu sur l'inhibition de l'ECA plasmatique.

Le cilazaprilate est éliminé sous forme inchangée par les reins. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans les urines après l'administration intraveineuse de 2,5 mg est de 91 %. La clairance totale est de 12,3 L/h et la clairance rénale, de 10,8 L/h. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans les urines après l'administration orale de 2,5 mg de cilazapril s'élève à 52,6 %.

Les demi-vies mesurées pendant les périodes de 1 à 4 heures et de 1 à 7 jours après l'administration intraveineuse de 2,5 mg de cilazaprilate sont de 0,90 et 46,2 heures, respectivement. Ces données suggèrent que la liaison du cilazaprilate à l'ECA est saturable. La phase d'élimination initiale correspond à la clairance du médicament libre. Durant la phase d'élimination terminale, presque tout le médicament est lié à l'enzyme. Après l'administration orale de 0,5 mg, de 1 mg, de 2,5 mg et de 5 mg de cilazapril, les demi-vies du cilazaprilate pendant la phase d'élimination terminale sont de 48,9 h, de 39,8 h, de 38,5 h et de 35,8 h, respectivement.

Après des doses multiples (administration quotidienne de 2,5 mg de cilazapril pendant 8 jours), les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du cilazapril intact sont les mêmes qu'après la première dose. En ce qui concerne le cilazaprilate, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en même temps, mais elles sont de 30 % plus élevées après la dernière dose. Les concentrations plasmatiques minimales et les aires sous la courbe sont de 20 % plus élevées. La demi-vie durant la phase d'élimination terminale après la dernière dose est de 53,8 heures. La demi-vie efficace d'accumulation du cilazaprilate est de 8,9 heures.

Pharmacocinétique chez des populations spéciales

Personnes âgées : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des groupes de volontaires sains âgés et jeunes, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et les aires sous la courbe ont été plus élevées chez les sujets âgés (de 39 % et de 25 %, respectivement) que chez les plus jeunes, mais la clairance totale et la clairance rénale y ont été moins élevées (de 20 % et de 28 %, respectivement).

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et leur délai de manifestation, les demi-vies durant la phase d'élimination initiale, les aires sous la courbe et les concentrations plasmatiques après 24 heures augmentent à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Les variations de ces paramètres sont faibles chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 40 mL/min ou plus. La clairance (totale et rénale) du cilazaprilate diminue parallèlement à la

clairance de la créatinine. Le cilazaprilate n'est pas éliminé en cas d'insuffisance rénale complète. L'hémodialyse diminue jusqu'à un certain point les concentrations de cilazapril et de cilazaprilate.

Insuffisance hépatique : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des patients atteints de cirrhose hépatique compensée, modérée ou grave, on constate que les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate sont plus élevées (de 57 % et de 28 %, respectivement), qu'elles sont atteintes 30 minutes et 45 minutes plus tôt et que les clairances totales sont moindres (de 51 % et de 31 %, respectivement) comparativement à ce qu'on observe chez des sujets sains. La clairance rénale du cilazaprilate et ses demi-vies durant les phases d'élimination initiale et terminale sont diminuées de 52 %, 42 % et 62 %, respectivement.

Insuffisance cardiaque congestive : En présence d'insuffisance cardiaque congestive, la clairance du cilazaprilate est en corrélation avec celle de la créatinine. Il ne devrait donc pas être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques autres que ceux qui sont recommandés en présence d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance cardiaque congestive).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

INHIBACE (cilazapril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. INHIBACE peut être administré seul ou en association avec des diurétiques de type thiazidique. INHIBACE est aussi indiqué comme traitement d'appoint avec des digitaliques ou des diurétiques, voire les deux, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Lors de l'administration d'INHIBACE, il convient d'envisager le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE).

Hypertension

INHIBACE est habituellement indiqué lorsque le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

INHIBACE peut aussi être administré en première intention aux patients chez qui les diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués, ou à ceux qui sont atteints d'une maladie dont le traitement par ces médicaments cause souvent de graves effets indésirables.

L'innocuité et l'efficacité d'INHIBACE en présence d'hypertension réno-vasculaire n'ont pas été établies; l'administration de ce médicament n'est donc pas recommandée pour le traitement de ce trouble.

L'innocuité et l'efficacité de l'usage concomitant d'INHIBACE avec des antihypertenseurs autres que des diurétiques thiazidiques n'ont pas été établies.

Insuffisance cardiaque congestive

INHIBACE est indiqué comme traitement d'appoint de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients qui n'ont pas répondu adéquatement à l'administration de digitaliques ou de diurétiques, voire des deux à la fois. Il existe peu de données sur les patients qui présentent

une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon les critères de la *New York Heart Association* (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, le traitement par INHIBACE doit être amorcé sous étroite surveillance médicale.

CONTRE-INDICATIONS

INHIBACE (cilazapril) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au cilazapril, à ses constituants ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA. INHIBACE est également contre-indiqué chez les sujets qui présentent des ascites ou des antécédents d'œdème de Quincke reliés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

À l'instar des autres inhibiteurs de l'ECA, INHIBACE est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir MISES EN GARDE, Grossesse et Allaitement).

MISES EN GARDE

Mises en garde et précautions sérieuses

L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) pendant la grossesse peut causer des dommages au fœtus, voire son décès.
L'administration d'INHIBACE (cilazapril) doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse.

Généralités

Les comprimés INHIBACE contiennent du lactose monohydraté. Ce médicament est déconseillé chez les patients qui présentent des problèmes héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, la déficience en lactase de Lapp ou la malabsorption du glucose-galactose.

Œdème de Quincke

De l'œdème de Quincke a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris INHIBACE. Un œdème de Quincke associé à un œdème laryngé ou à un état de choc peut se révéler fatal. Si un œdème de Quincke survient, il faut interrompre promptement l'administration d'INHIBACE et instituer sans délai un traitement approprié.

On a signalé que lors du traitement par un inhibiteur de l'ECA, l'incidence d'œdème de Quincke est plus élevée chez les patients de race noire que chez les autres patients.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à la prise d'un inhibiteur de l'ECA peuvent être plus exposés à l'œdème de Quincke lors d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA (voir CONTRE-INDICATIONS).

Hypotension

Une hypotension symptomatique s'est manifestée, à l'occasion, après l'administration d'INHIBACE, le plus souvent après la première dose ou après une augmentation de la dose. Les patients les plus exposés à ce trouble sont ceux qui présentent une déplétion sodique ou plasmatique à la suite d'un traitement par des diurétiques, d'un régime alimentaire hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée ou de vomissements. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, en particulier ceux qui reçoivent un traitement énergique par des diurétiques de l'anse, peuvent présenter une hypotension excessive en réponse aux inhibiteurs de l'ECA. Vu le risque d'une chute tensionnelle chez ces patients, le traitement ne doit être amorcé que sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis rigoureusement pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que la dose d'INHIBACE ou de diurétique est majorée. Les mêmes mesures s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou de troubles vasculaires cérébraux chez qui une chute tensionnelle excessive risquerait d'entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, où la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA, y compris INHIBACE, peut être associé à de l'oligurie ou à une azotémie progressive et, en de rares occasions, à une insuffisance rénale aiguë ou au décès.

En cas d'hypotension, le patient doit être placé en décubitus dorsal et recevoir, au besoin, une perfusion intraveineuse de solution physiologique salée. Une réaction hypotensive passagère ne commande pas l'interruption d'INHIBACE. Après la hausse de la tension artérielle sous l'effet de l'augmentation de la volémie, le traitement par INHIBACE peut être poursuivi. Si les symptômes persistent, il y a lieu de réduire la posologie ou d'interrompre la médication.

Deux patients âgés de sexe masculin ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et recevant de fortes doses de diurétiques (240 mg et 120 mg de furosémide par jour, respectivement) pour le traitement d'une insuffisance cardiaque congestive de classe III d'après les critères de la NYHA sont décédés dans les 8 heures qui ont suivi l'adjonction d'une dose unique de 2,5 mg d'INHIBACE.

Neutropénie, agranulocytose

Des inhibiteurs de l'ECA ont entraîné de l'agranulocytose et une dépression médullaire osseuse. On a signalé, en de rares occasions, des cas de leucopénie et de neutropénie chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA, mais on n'a pu établir de relation causale avec ce médicament chez aucun d'entre eux. Il convient d'envisager la surveillance périodique du nombre de globules blancs chez les patients qui présentent une maladie vasculaire du collagène et une néphropathie, notamment le lupus érythémateux disséminé et la sclérodermie, ou chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, surtout en présence d'une insuffisance rénale.

Grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des femmes enceintes peut être à l'origine de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. L'administration d'INHIBACE doit être interrompue le plus tôt possible après la confirmation d'un état de grossesse.

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant les second et troisième trimestres de la grossesse a été associée à des anomalies fœtales et néonatales incluant hypotension, hypoplasie crânienne néonatale, croissance intra-utérine restreinte, anurie, dysplasie tubulo-rénale, insuffisance rénale réversible ou irréversible et décès. On a également signalé des cas d'oligoamnios, résultant vraisemblablement de la diminution de la fonction rénale fœtale et associé à des contractures des membres fœtaux, à une déformation crânio-faciale et au développement de poumons hypoplasiques.

On a en outre signalé des cas de prématurité et de canal artériel manifeste et autres anomalies structurelles cardiaques, ainsi que des malformations neurologiques, après une exposition à un inhibiteur de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA devraient être surveillés étroitement afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie ou d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la tension artérielle et de la perfusion rénale. Pour corriger une hypotension et/ou compenser une insuffisance rénale, il peut être nécessaire de recourir à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse; cependant, si l'on se fie à l'expérience limitée avec ces interventions, elles ne sont pas associées à un avantage clinique significatif.

La clairance imputable à la dialyse a été évaluée à 2,4 L/h pour le cilazapril et à 2,2-2,8 L/h pour le cilazaprilate.

Données chez l'animal : Au cours des études de fécondité et de reproduction générale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour de cilazapril a entraîné une plus grande fréquence de nidations infructueuses, un nombre moindre de fœtus viables, une progéniture de plus petite taille et la dilatation du bassin du rein chez les petits. Aucun effet tératogène ni aucun effet indésirable sur le développement post-natal des petits n'ont été observés chez le rat et le singe cynomolgus durant les épreuves d'embryotoxicité. On a cependant observé une excavation rénale chez la progéniture des rats ayant reçu une dose de 400 mg/kg/jour. Au cours des épreuves de toxicité péri- et post-natale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour a entraîné une plus grande mortalité parmi les petits, une progéniture de plus petite taille et un retard du déroulement du pavillon de l'oreille. Après l'administration de ¹⁴C-cilazapril à des femelles gravides de diverses espèces (souris, rats et singes), on a décelé de la radioactivité chez les fœtus.

Allaitement

On a décelé la présence de concentrations d'inhibiteurs de l'ECA dans le lait humain. Il n'est pas recommandé d'utiliser un inhibiteur de l'ECA pendant la période d'allaitement.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale

Des suites de l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des personnes sujettes à ce type de réaction ont présenté des modifications de la fonction rénale. Lorsque la fonction rénale pourrait dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme dans les cas de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à

une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients sensibles, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut accroître le risque et faire augmenter l'azote uréique sanguin et/ou la créatinine sérique. Bien que ces effets soient habituellement réversibles lorsqu'on arrête de prendre INHIBACE et/ou le diurétique, des cas de dysfonction rénale sévère ont été signalés, ainsi que quelques rares cas d'insuffisance rénale aiguë. Chez les patients prédisposés à ces affections, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait faire augmenter le risque davantage.

L'administration d'INHIBACE (cilazapril) doit comprendre l'évaluation appropriée de la fonction rénale.

Il faudra peut-être réduire la posologie chez les insuffisants rénaux en fonction de la clairance de la créatinine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale).

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients soumis à la dialyse au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., en polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue immédiatement lorsque surviennent des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension sévère. Ces symptômes ne sont pas soulagés par l'administration d'antihistaminiques. Chez ces patients, il y a lieu d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

Rarement, des patients sous inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes pouvant être mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL) par sulfate de dextran. Les réactions étaient évitées par l'interruption temporaire du traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Il y a eu des cas isolés de patients ayant éprouvé des réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant le pronostic vital pendant qu'ils prenaient des inhibiteurs de l'ECA durant un traitement de désensibilisation par du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Ces réactions ont été évitées chez ces patients par l'arrêt temporaire des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures. Elles sont cependant réapparues lorsque le traitement de désensibilisation a été administré par inadvertance sans arrêt temporaire des inhibiteurs de l'ECA.

On doit donc arrêter d'administrer le cilazapril avant le début de la désensibilisation. Dans ce cas, il ne faut pas remplacer le cilazapril par un bêta-bloquant.

Hyperkaliémie

Au cours des essais cliniques, une hyperkaliémie (de plus de 5,5 mEq/L) a été observée chez approximativement 0,7 % des patients hypertendus et 0,8 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive recevant du cilazapril. Il s'agissait le plus souvent de hausses isolées de la kaliémie qui se sont corrigées malgré la poursuite du traitement, mais dans un cas, le patient a interrompu le traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour le

traitement de l'hypokaliémie (voir Interactions médicamenteuses et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Rétrécissement orificiel

Il est à craindre, sur le plan théorique, que les patients porteurs d'un rétrécissement aortique puissent être particulièrement exposés à une diminution de l'irrigation coronarienne lorsqu'ils sont traités par des vasodilatateurs puisqu'ils ne parviennent pas à une diminution aussi importante de la postcharge.

Chirurgie et anesthésie

Au cours d'une chirurgie lourde ou durant une anesthésie par des agents qui entraînent une hypotension, le cilazapril inhibe la formation d'angiotensine II par suite d'une libération compensatrice de rénine. Ceci peut entraîner une hypotension artérielle que l'on peut corriger par une augmentation volémique.

Diabète

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des personnes diabétiques peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiants oraux ou de l'insuline.

Insuffisance hépatique

On a observé une hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique, avec ou sans nécrose), un ictère et des hausses des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique durant un traitement par le cilazapril chez des patients déjà porteurs, ou non, d'anomalies hépatiques. Dans la plupart des cas, ces troubles se sont corrigés après le retrait du médicament.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont causé un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose hépatique fulminante, parfois fatale. La pathogenèse de ce syndrome n'a pas été élucidée.

Des hausses des enzymes hépatiques ou de la bilirubine sérique ont été signalées lors de l'administration d'INHIBACE (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Un cas d'ictère a en outre été signalé spontanément dans le cadre de la pharmacovigilance internationale. Lorsque tout symptôme d'ictère survient durant un traitement par INHIBACE, en particulier durant les premières semaines ou les premiers mois de la prise du médicament, on recommande d'effectuer la série complète d'épreuves de l'exploration fonctionnelle hépatique et tout autre examen nécessaire. L'interruption d'INHIBACE doit être envisagée dans les cas appropriés.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez des patients atteints de cirrhose ou de insuffisance hépatique. INHIBACE doit être administré avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes; il convient alors d'effectuer, avant l'administration du médicament, une série d'épreuves de l'exploration fonctionnelle hépatique qui fournira des valeurs de base et de surveiller attentivement, par la suite, la réponse du patient et les effets métaboliques du médicament.

Toux

On a signalé une toux sèche persistante qui ne disparaît, en général, qu'après la diminution de la dose d'INHIBACE ou le retrait du médicament.

Il faut envisager cette possibilité dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INHIBACE chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées

Bien que l'expérience clinique n'ait décelé aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les plus jeunes, on ne peut éliminer la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés. Chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, il faut respecter strictement la dose initiale recommandée de 0,5 mg d'INHIBACE (voir MISES EN GARDE, Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

Traitement diurétique : Les patients prenant concurremment des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, et particulièrement ceux chez qui l'institution du traitement diurétique est récente, peuvent éprouver, à l'occasion, une chute tensionnelle excessive après le début du traitement. On peut réduire au minimum le risque d'effets hypotenseurs après la première dose d'INHIBACE en interrompant le diurétique ou en augmentant l'apport en sel avant le début du traitement par INHIBACE. Si le retrait du diurétique n'est pas possible, il faut alors diminuer la dose initiale d'INHIBACE et observer attentivement le patient pendant plusieurs heures après la prise de la première dose jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Agents haussant la kaliémie : Puisque le cilazapril diminue la production d'aldostérone, il peut s'ensuivre une hausse de la kaliémie. On ne doit administrer des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne potassique comme la spironolactone, le triamtèrene ou l'amiloride, que dans les cas documentés d'hypokaliémie. En outre, il faut faire preuve de prudence puisque ces agents peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie, en particulier en présence d'insuffisance rénale. Par conséquent, si l'usage concomitant de ce genre d'agents est indiqué, il faudra diminuer leur posologie lorsqu'on amorcera l'administration d'INHIBACE et surveiller minutieusement la kaliémie et la fonction rénale. Il faut également utiliser avec prudence les succédanés du sel renfermant du potassium.

Agents causant la libération de rénine : L'effet antihypertenseur d'INHIBACE est intensifié par les antihypertenseurs qui causent la libération de rénine (p. ex., les diurétiques).

Agents influant sur l'activité sympathique : Il faut administrer avec prudence les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex., les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénérgiques). Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent intensifier quelque peu l'effet antihypertenseur du cilazapril.

Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines endogènes : L'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut réduire l'effet antihypertenseur d'INHIBACE. L'adjonction de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à un traitement par l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des patients hypertendus n'a pas entraîné de diminution de la tension artérielle. Toutefois, l'adjonction d'indométhacine (50 mg deux fois par jour) à un traitement par le cilazapril (2,5 mg une fois par jour) n'a pas atténué les effets antihypertenseurs du cilazapril.

Cette interaction ne semble pas survenir chez les patients traités par INHIBACE avant de recevoir un AINS. Aucune interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine n'a été mise en évidence.

Digoxine : Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni aucune augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine) n'a été observée lorsqu'un traitement par du cilazapril (5 mg une fois par jour) a été administré à des volontaires sains recevant de la digoxine (0,25 mg deux fois par jour).

Sels de lithium : Il ne faut généralement pas administrer de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Les inhibiteurs de l'ECA diminuent la clairance rénale du lithium et entraînent un risque de toxicité attribuable au lithium.

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Grossesse : Puisque l'usage d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse peut causer des dommages au fœtus, voire son décès, il faut recommander aux patientes d'interrompre la prise du médicament et d'informer promptement leur médecin si elles deviennent enceintes.

Œdème de Quincke : Un œdème de Quincke peut survenir, y compris un œdème laryngé, en particulier après l'administration de la première dose de cilazapril. Il faut en informer les patients et leur demander de signaler immédiatement tout signe ou symptôme suggérant un œdème de Quincke (tuméfaction du visage, des extrémités, des yeux, des lèvres, de la langue, difficultés respiratoires) et de cesser la prise du médicament tant qu'ils n'auront pas consulté le médecin prescripteur. Lorsque la langue ou le larynx sont touchés, il faut consulter immédiatement le médecin.

Hypotension : Il faut recommander aux patients de signaler toute sensation de tête légère, en particulier durant les premiers jours de traitement par INHIBACE. En cas de véritable syncope, il faut aviser les patients d'interrompre la prise du médicament jusqu'à ce qu'ils aient consulté le médecin prescripteur.

Tous les patients doivent être prévenus qu'une transpiration excessive et la déshydratation risquent d'entraîner une chute excessive de la tension artérielle en raison de la réduction du volume liquidien. D'autres causes de déplétion plasmatique, comme les vomissements ou la diarrhée, peuvent aussi entraîner une chute tensionnelle; les patients peuvent être avisés de consulter leur médecin.

Neutropénie : Il faut recommander aux patients de signaler promptement toute manifestation d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre) puisqu'il peut s'agir d'un signe précoce de neutropénie.

Insuffisance hépatique : Il faut aviser les patients de consulter leur médecin s'ils éprouvent tout symptôme susceptible d'être relié à une insuffisance hépatique, entre autres des symptômes «de type viral» se manifestant durant les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que fièvre, malaises, myalgie, éruptions ou adénopathie, qui sont des indices possibles de réactions d'hypersensibilité), ou si des douleurs abdominales, nausées ou vomissements, perte d'appétit, ictère, démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicé surviennent durant le traitement.

Hyperkaliémie : Il faut conseiller aux patients de ne pas utiliser de suppléments potassiques ou de succédanés du sel contenant du potassium avant d'avoir consulté leur médecin.

Chirurgie : Il faut prévenir les patients qui doivent subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie d'aviser leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Allaitement : Il faut aviser les patientes de ne pas allaiter leur enfant au sein si elles prennent INHIBACE.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie : À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, la prise d'INHIBACE ne devrait pas entraver les activités qui exigent la pleine possession des facultés mentales (telles que la conduite d'un véhicule, p. ex.). Il faut cependant noter que ce médicament entraîne parfois des étourdissements (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

L'innocuité d'INHIBACE (cilazapril) a été évaluée chez 5 450 patients traités en raison d'une hypertension essentielle et chez 1 106 patients traités en raison d'une insuffisance cardiaque congestive.

Parmi ces patients, 2 586 qui étaient hypertendus et 900 qui étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont reçu INHIBACE au cours d'essais cliniques contrôlés. L'innocuité à long terme d'INHIBACE a été évaluée chez 798 patients hypertendus et 264 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités pendant un an ou plus.

Les réactions indésirables les plus graves signalées chez les 5 450 patients hypertendus traités par INHIBACE incluaient : œdème de Quincke ou œdème du visage (0,1 %) (voir MISES EN GARDE, Œdème de Quincke), hypotension posturale (0,3 %), hypotension orthostatique (2,1 %), infarctus du myocarde (0,1 %), trouble vasculaire cérébral (0,04 %), insuffisance rénale (0,09 %) et purpura thrombocytopénique (0,02 %).

Chez les 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par INHIBACE, les réactions indésirables les plus graves ont été : hypotension posturale (1,6 %), hypotension symptomatique (1,2 %), infarctus du myocarde (0,3 %), insuffisance rénale (0,1 %) (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale) et choc cardiogénique (1 patient) (voir MISES EN GARDE, Hypotension).

Hypotension et syncope ont toutes deux été observées chez 0,1 % des patients hypertendus traités par INHIBACE; elles ont par contre été signalées, respectivement, chez 2,1 % et 0,8 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par INHIBACE.

L'interruption du traitement s'est imposée chez 63 patients hypertendus (2,4 %) et 143 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (12,9 %).

Les réactions indésirables les plus fréquentes signalées au cours des essais cliniques contrôlés (≥ 1 % et plus fréquentes que chez les patients traités par un placebo) ont été :

	Hypertension n = 2 586	Insuffisance cardiaque congestive n = 900
céphalées	5,1 %	3,2 %
étourdissements	3,0 %	8,2 %
fatigue	2,1 %	2,6 %
toux	1,8 %	7,5 %
nausées	1,3 %	2,9 %
asthénie	0,3 %	1,6 %
palpitations	0,2 %	1,2 %

Les réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des 5 450 patients hypertendus et des 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par INHIBACE ont été :

Troubles cardiovasculaires : Douleurs thoraciques, angine de poitrine, tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmies, bouffées vasomotrices.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par INHIBACE, on a signalé : bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, extrasystoles, insuffisance cardiaque et décompensation cardiaque.

Troubles rénaux : Fréquence exagérée des mictions, polyurie, dysurie, urémie, douleurs rénales.

Troubles hématologiques : Épistaxis, anémie, purpura.

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, vomissements, flatulences, saignements gastro-intestinaux, saignements rectaux, anorexie.

Troubles de la peau ou allergiques : Éruptions (y compris rash maculopapuleux et rash érythémateux), dermatite, prurit, urticaire, œdème de Quincke (y compris œdème du visage).

Troubles nerveux : Augmentation de la transpiration, paresthésies, hypoesthésie, impuissance, diminution de la libido, dépression, anxiété, sécheresse de la bouche, vertige, migraine, tremblements, dysphonie, ataxie, confusion, somnolence, insomnie, nervosité.

Troubles de l'appareil locomoteur : Myalgie, crampes aux membres inférieurs, arthralgie.

Troubles des sens : Acouphène, vision anormale, photophobie, conjonctivite, dysgueusie.

Troubles respiratoires : Rhinite, sinusite, pharyngite, bronchite, infection respiratoire, dyspnée, bronchospasme.

À partir de la base de données sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, l'incidence globale de dyspnée était de 3,1 %. La dyspnée était cependant moins fréquente après l'administration d'INHIBACE comparativement à celle d'un placebo.

Troubles métaboliques : Goutte.

Troubles touchant l'organisme entier : Malaises, bouffées de chaleur, douleur, œdème, rigidité.

ANOMALIES DES VALEURS BIOLOGIQUES

Hématologie

On a constaté des anomalies pertinentes sur le plan clinique concernant les plaquettes (0,4 % et 0,7 %), les neutrophiles (1,9 % et 1,4 %) ou le nombre de globules blancs (1,3 % et 0,7 %) chez les patients traités atteints, respectivement, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque congestive.

Leucopénie et neutropénie : On a observé de la leucopénie et de la neutropénie chez, respectivement, 0,2 % (10/3 580) et 0,4 % (22/5 720) des patients hypertendus et 0 % (0/1 163) et 0,6 % (7/1 163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il s'agissait le plus souvent de manifestations isolées et passagères; dans un cas, la survenue de deux anomalies successives n'a pas été accompagnée de symptômes cliniques.

Exploration fonctionnelle hépatique

Des anomalies pertinentes sur le plan clinique concernant des valeurs associées à la fonction hépatique (AST, ALT, GGTP, LDH, bilirubine totale et phosphatase alcaline) sont survenues chez 0,1 % (bilirubine) à 1,1 % (ALT, GGTP) des patients hypertendus, et chez 0,8 % (LDH) à 2,9 % (ALT) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. La plupart de ces anomalies étaient transitoires.

Fonction rénale

Des anomalies pertinentes sur le plan clinique concernant des valeurs associées à la fonction rénale (azote uréique sanguin ou créatininémie) sont survenues chez 0,6 %, ou moins, des patients hypertendus et chez, respectivement, 2,6 % et 0,9 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Hyperkaliémie : (voir PRÉCAUTIONS)

Créatininémie : On a signalé une créatininémie > 2 mg/dL chez 1,3 % (44/3 468) des patients hypertendus. Les deux tiers de ces patients présentaient une insuffisance rénale avant l'administration du médicament à l'étude. On a signalé, d'autre part, une créatininémie > 2,8 mg/dL chez 0,4 % (5/1 163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Quatre de ces cinq patients présentaient une créatininémie anormale avant l'administration du médicament à l'étude.

Protéinurie (résultats $\geq 2+$ au moyen du bâtonnet réactif ou élimination ≥ 1 g/24 h) : On a signalé une protéinurie jugée reliée au traitement de façon improbable, possible ou probable chez 0,5 % (17/3 421) des patients hypertendus. Cinq patients présentaient une insuffisance rénale avant l'administration du médicament à l'étude. Parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, 1,4 % (16/1 106) ont présenté une protéinurie susceptible d'être pertinente sur le plan clinique.

Autres : On a signalé une hyperglycémie jugée reliée au traitement de façon improbable, possible ou probable chez 0,2 % (2/1 106) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

EXPÉRIENCE POST-COMMERCIALISATION :

INHIBACE est habituellement bien toléré. Dans la plupart de cas, les effets secondaires sont passagers, d'intensité légère ou modérée et n'exigent pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus courants comprennent : toux sèche, éruptions cutanée, hypotension, étourdissements, fatigue, céphalées, ainsi que nausées, dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Des troubles hématologiques ont été associés aux inhibiteurs de l'ECA, y compris des cas de neutropénie et d'agranulocytose (surtout chez les insuffisants rénaux et les patients présentant une maladie vasculaire du collagène, notamment le lupus érythémateux disséminé et la sclérodémie), de thrombopénie et d'anémie hémolytique.

Troubles cardiaques : Une hypotension marquée survient parfois au début d'un traitement par un inhibiteur de l'ECA, surtout chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et ceux qui présentent une hypovolémie ou une déplétion sodique. Des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été signalés et pourraient être attribuables à de graves chutes tensionnelles chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire. On a aussi observé la survenue des effets cardiovasculaires suivants : tachycardie, palpitations et douleurs thoraciques.

Troubles gastro-intestinaux : À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, des cas isolés de pancréatite, parfois fatale, ont été signalés chez des patients traités par INHIBACE.

Troubles hépatobiliaires : Des cas isolés de troubles de la fonction hépatique, caractérisés par une augmentation des valeurs lors des analyses de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma-GT) et une hépatite cholestatique, avec ou sans nécrose, ont été signalés.

Troubles du système immunitaire : À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, on a signalé, quoique rarement, des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités par INHIBACE. Étant donné que ce syndrome peut s'accompagner d'un œdème laryngé, il faut cesser l'administration d'INHIBACE et instaurer le traitement approprié sans tarder en présence de tuméfaction du visage, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Des éruptions cutanées (y compris pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe et nécrolyse épidermique toxique) peuvent survenir; des cas de photosensibilité, d'alopécie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont également été signalés.

Troubles rénaux et urinaires : Des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés en présence d'une insuffisance cardiaque grave, d'une sténose des artères rénales ou de troubles rénaux (voir PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On possède peu de données concernant le surdosage chez l'humain. Les symptômes les plus susceptibles de se manifester sont des symptômes attribuables à une hypotension, pouvant être sévère, une hyperkaliémie, une hyponatrémie, et une insuffisance rénale avec acidose métabolique. Le traitement devrait principalement viser le soulagement des symptômes et le maintien des fonctions vitales.

L'hémodialyse retire le cilazapril et le cilazaprilate de la circulation générale jusqu'à un certain point. On peut envisager un traitement spécifique par l'angiotensinamide si le traitement classique s'avère inefficace.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie d'INHIBACE (cilazapril) doit être individualisée.

Avant d'amorcer le traitement, il faut prendre en considération toute administration récente d'un antihypertenseur, l'ampleur de la hausse tensionnelle, la restriction sodée et d'autres facteurs cliniques pertinents. L'ajustement de la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec INHIBACE peut s'imposer.

La prise du médicament doit toujours s'effectuer plus ou moins à la même heure, chaque jour.

Hypertension

Monothérapie

La dose initiale recommandée d'INHIBACE est de 2,5 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, en général à intervalles d'au moins deux semaines. La gamme posologique habituelle d'INHIBACE varie entre 2,5 et 5 mg une fois par jour. Les effets hypotenseurs additionnels obtenus par l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg n'ont été que minimales. On ne doit pas excéder une dose de 10 mg.

Chez la plupart des patients, un schéma posologique en une seule prise par jour maintient l'effet antihypertenseur d'INHIBACE. Chez certains sujets ne prenant le médicament qu'une seule fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut déterminer si la maîtrise de la tension artérielle se maintient de façon suffisante pendant 24 heures en mesurant la tension artérielle immédiatement avant la prise du

médicament. Si elle ne se maintient pas adéquatement, il faut envisager soit l'administration de la même posologie quotidienne répartie en deux prises par jour, soit une augmentation de la dose. Si INHIBACE seul n'entraîne pas une maîtrise suffisante de la tension artérielle, on peut lui adjoindre un diurétique, mais non un diurétique d'épargne potassique. Après l'adjonction d'un diurétique, il sera peut-être possible de diminuer la dose d'INHIBACE.

Traitement diurétique concomitant

Le traitement par INHIBACE doit être amorcé avec prudence chez les patients recevant des diurétiques, car ces sujets présentent habituellement une déplétion plasmatique et sont donc plus exposés à l'hypotension à la suite de l'inhibition de l'ECA. Dans la mesure du possible, il faut interrompre tous les diurétiques deux ou trois jours avant l'administration d'INHIBACE afin de réduire les risques d'hypotension (voir MISES EN GARDE). Si l'état du patient ne le permet pas, il faut commencer l'administration d'INHIBACE par une dose unique quotidienne de 0,5 mg et surveiller attentivement la tension artérielle après la première dose jusqu'à ce qu'elle se stabilise. La dose doit par la suite être ajustée selon la réponse du patient.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

Il convient de commencer le traitement par INHIBACE par 1,25 mg (la moitié d'un comprimé à 2,5 mg) en une seule prise par jour ou moins, selon la volémie et l'état général du patient. La dose d'INHIBACE doit par la suite être ajustée en fonction de la tolérance, de la réponse et de l'état clinique du patient.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale

(voir PRÉCAUTIONS, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane)

Chez les patients hypertendus, on recommande les schémas posologiques suivants :

Clairance de la créatinine	Dose initiale d'INHIBACE	Dose maximale d'INHIBACE
> 40 mL/min	1 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour
10-40 mL/min	0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
< 10 mL/min	0,25-0,5 mg une ou deux fois par semaine selon la réponse de la tension artérielle	

Patients sous hémodialyse : INHIBACE doit être administré les jours autres que ceux où s'effectue la dialyse. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique

Quand l'administration d'INHIBACE s'impose chez des patients atteints de cirrhose hépatique, il y a lieu de commencer le traitement avec prudence, à une dose de 0,5 mg une fois par jour ou moins, puisqu'une hypotension significative peut survenir (voir PRÉCAUTIONS).

Insuffisance cardiaque congestive

INHIBACE peut être administré comme traitement d'appoint avec des digitaliques ou des diurétiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il y a lieu d'amorcer

le traitement sous étroite surveillance médicale. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par INHIBACE puisqu'on a signalé une hypotension grave et, plus rarement, une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

La mise en route du traitement doit tenir compte de l'administration récente de diurétiques et de la possibilité d'une grave déplétion sodée ou plasmatique. Pour réduire les risques d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, diminuer la dose de diurétiques avant d'amorcer le traitement. Il faut également surveiller la kaliémie (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

On recommande d'amorcer le traitement par INHIBACE sous étroite surveillance médicale en administrant une dose unique quotidienne de 0,5 mg. **Chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, il faut respecter strictement la dose initiale recommandée de 0,5 mg d'INHIBACE (voir MISES EN GARDE).**

Il convient d'augmenter la dose à 1 mg par jour, dose d'entretien la plus faible, habituellement sur une période de 5 jours, selon la tolérance et l'état clinique du patient. Tout ajustement ultérieur de la posologie d'entretien dans la fourchette habituelle de 1 mg à 2,5 mg par jour dépendra de la réponse, de l'état clinique et de la tolérance du patient.

La dose maximale habituelle est de 2,5 mg par jour en une seule prise. Chez quelques patients, la majoration de la dose unique quotidienne à 5 mg a entraîné des effets bénéfiques additionnels. On ne possède toutefois que des données limitées sur l'administration unique quotidienne de 5 mg chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie :

La valeur de la clairance de la créatinine peut commander une diminution de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie. On recommande les schémas posologiques suivants :

Clairance de la créatinine	Dose initiale d'INHIBACE	Dose maximale d'INHIBACE
> 40 mL/min	0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
10-40 mL/min	0,25-0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
< 10 mL/min	0,25-0,5 mg une ou deux fois par semaine selon la réponse de la tension artérielle	

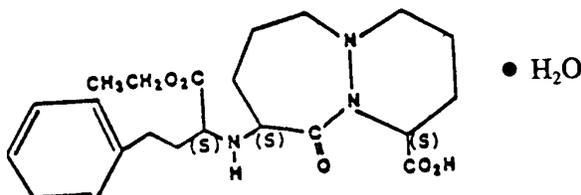
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : monohydrate de cilazapril

Nom chimique : monohydrate de l'acide 9(s)-[1(s)-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropylamino]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo [1,2-a] [1,2] diazépine-1(s)-carboxylique

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₃₁N₃O₅•H₂O

Poids moléculaire : 435,52

Description physique : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre

Solubilité : Eau (25 °C) 0,5 g/100 mL

pKa₁ et pKa₂ : 3,3 et 6,4

pH (suspension à 1 %) : 4,9

Coefficient de partage : 0,8 (octanol-tampon à pH 7,4 à 22 °C)

Point de fusion : 98 °C accompagné de décomposition

Composition

Les comprimés pelliculés INHIBACE à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg contiennent respectivement 1 mg, 2,5 mg et 5 mg de cilazapril anhydre, sous forme de monohydrate de cilazapril. Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, talc, stéaryl fumarate de sodium et oxyde de titane. Les comprimés à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg contiennent, en outre, de l'oxyde de fer comme colorant.

Stabilité et recommandations pour l'entreposage

Conserver entre 15 et 30 °C. Fermer le contenant hermétiquement.

FORMES PHARMACEUTIQUES

INHIBACE (cilazapril) est offert en comprimés pelliculés contenant :

- 1 mg de cilazapril – comprimés biconvexes jaunes, de forme ovale, à rainure simple et imprimés CIL 1. Flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés¹.
- 2,5 mg de cilazapril – comprimés biconvexes brun rosé, de forme ovale, à rainure simple et imprimés CIL 2,5. Flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 28 comprimés¹.
- 5 mg de cilazapril – comprimés biconvexes brun rougeâtre, de forme ovale, à rainure simple et imprimés CIL 5. Flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 28 comprimés¹.

PHARMACOLOGIE

Au cours d'études *in vitro* utilisant l'hippurylhistidylleucine comme substrat, le métabolite actif du cilazapril, le cilazaprilate, a inhibé l'activité de l'ECA de poumons de lapins (CI_{50} : 0,97-1,93 nM), de poumons de porcs (CI_{50} : 2,83 nM), de poumons humains (CI_{50} : 1,39 nM) et de plasma humain (CI_{50} : 0,61 nM). Le cilazaprilate (20 µM) n'a exercé aucun effet sur un certain nombre d'autres enzymes porcines, bovines ou humaines, à l'exception de la dipeptidylcarboxypeptidase d'*E. coli*.

Au cours d'études *ex vivo*, l'administration orale de 0,1 mg/kg et de 0,25 mg/kg de cilazapril à des rats a inhibé l'activité plasmatique de l'ECA de 76 % et de 96 %, respectivement, et l'administration de 0,3-3 mg/kg a inhibé de façon significative l'activité tissulaire de l'ECA dans un certain nombre d'artères et de veines.

Les doses de cilazapril ou de cilazaprilate requises pour diminuer *in vivo* de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine sont résumées ci-dessous :

Modèle animal	Activité du cilazapril	Activité du cilazaprilate
Rats normotendus conscients	DE ₅₀ : 0,02 mg/kg - par voie orale (à 60 min)	
Rats SHR anesthésiés, surrénalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale contralatérale	DE ₅₀ : 0,44 µmol/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,06 µmol/kg par voie intraveineuse
Rats présentant une hypertension rénale causée par la technique de Goldblatt (pince sur un des deux reins)	DE ₅₀ : 0,043 mg/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,006 mg/kg par voie intraveineuse
Chiens normotendus anesthésiés	DE ₅₀ : 0,035 mg/kg - (0,084 µmol/kg) par voie intraveineuse	

¹ Les plaquettes alvéolées ne sont pas commercialisées au Canada.

Chez les rats SHR anesthésiés, surrénalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale contralatérale, l'administration de 0,06 µmol/kg de cilazaprilate par voie intraveineuse a potentialisé la réponse vasodépressive déclenchée par la bradykinine.

L'activité antihypertensive du cilazapril a été évaluée dans un certain nombre de modèles expérimentaux chez l'animal. Chez le rat génétiquement hypertendu (SHR : *spontaneously hypertensive rat*), des doses orales uniques de 10 et de 30 mg/kg de cilazapril ont réduit la tension artérielle systolique pendant plus de six heures. L'administration quotidienne répétée de doses orales de 10 et 30 mg/kg de cilazapril a démontré une activité pendant 24 heures et, à la dose la plus élevée, l'effet antihypertenseur est devenu maximal au bout d'une semaine. Lorsque l'administration du cilazapril était biquotidienne, la dose orale la plus faible capable de diminuer la tension artérielle systolique a été de 1 mg/kg. On a observé des diminutions de la tension artérielle systolique dépendantes de la dose lorsque la posologie orale variait entre 1 et 10 mg/kg deux fois par jour. L'administration biquotidienne de doses orales de 30 mg/kg n'a entraîné aucune augmentation additionnelle de l'effet. L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 10 mg/kg de cilazapril ou de cilazaprilate à des rats SHR conscients n'a entraîné que de faibles baisses tensionnelles. La raison de cette disparité de réponse par rapport à l'administration par voie orale chez le même modèle animal n'a pas été élucidée.

Après l'administration orale de 10 mg/kg de cilazapril à des chiens hypovolémiques conscients porteurs d'une hypertension d'origine rénale, la diminution maximale de la tension artérielle systolique correspondait approximativement au double de celle observée chez les chiens normovolémiques. Chez les chiens hypovolémiques, la tension artérielle systolique a chuté de façon significative dans les 30 minutes qui ont suivi la première dose. L'effet a persisté pendant 6 heures. La diminution maximale de la tension artérielle systolique chez les chiens hypovolémiques normotendus conscients était semblable à celle observée chez les chiens normovolémiques porteurs d'une hypotension d'origine rénale.

Les modifications de la fréquence cardiaque accompagnant l'action antihypertensive du cilazapril chez le rat et le chien ont été minimales.

La résistance périphérique totale et la résistance vasculaire régionale ont été réduites dans tous les lits vasculaires, sauf dans le cœur du rat SHR après l'administration répétée de doses orales quotidiennes de 10 mg/kg de cilazapril. Le débit sanguin régional a augmenté dans les reins, l'intestin et la peau, mais il a diminué dans le cœur. On n'a observé aucune modification du débit cardiaque, de l'index cardiaque, du débit systolique ou de la fréquence cardiaque. Les changements hémodynamiques et les modifications du flux sanguin ont été semblables après l'administration aiguë ou répétée (deux fois par jour pendant deux semaines) de 1 mg/kg de cilazapril. On a cependant constaté des hausses additionnelles du flux sanguin dans les poumons, l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et le thymus.

Chez le chien conscient, l'administration orale de 3 mg/kg de cilazapril n'a exercé aucun effet sur la pression ventriculaire gauche ni sur la force de contraction cardiaque, mais l'administration orale de 10 mg/kg a exercé des effets marginaux. À ces doses, on a constaté de légères diminutions du débit sanguin dans l'aorte abdominale et de la fréquence cardiaque. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 0,03-1 mg/kg de cilazapril a révélé des diminutions de la tension artérielle et de la pression ventriculaire gauche dépendantes de la dose. Après l'administration de 1 mg/kg, la pression télédiastolique ventriculaire gauche était

réduite de 15 %, la force contractile du myocarde était moindre et la fréquence cardiaque est demeurée inchangée. L'administration de 0,3 mg/kg a entraîné une diminution du débit cardiaque, du flux sanguin coronarien, du travail ventriculaire gauche par minute, du travail systolique ventriculaire gauche et de l'index cardiaque évaluée à 15 %, 12 %, 31 %, 40 % et 12 %, respectivement. Chez le chien anesthésié présentant une insuffisance cardiaque ischémique, des doses intraveineuses de cilazaprilate (0,1-1 mg/kg) ont réduit la résistance périphérique totale, la pression télédiastolique ventriculaire gauche, le paramètre dp/dt et la pression sanguine aortique moyenne. Le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, la pression artérielle pulmonaire et la pression auriculaire droite sont demeurés inchangés.

L'administration orale de 3 mg/kg de cilazapril n'a exercé aucun effet sur la hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque au moment de l'effort chez le chat conscient. Chez le chat anesthésié, le cilazapril (10 mg/kg par voie intraveineuse) a augmenté la force de contraction du ventricule droit (28 %) et le débit cardiaque (19 %). Les changements de la fréquence cardiaque ont été mineurs.

La pharmacocinétique du cilazapril et du cilazaprilate a été étudiée chez la souris, le rat, le chien, le singe, le ouistiti et le babouin. L'absorption orale du cilazapril est rapide et les concentrations plasmatiques maximales surviennent en moins d'une heure. L'absorption varie entre 70 et 89 %. Les concentrations plasmatiques de cilazapril diminuent rapidement, la demi-vie variant entre 0,7 et 2,7 heures. Chez le babouin, les concentrations plasmatiques sont plus faibles que si elles étaient proportionnelles à la dose, tandis que chez le rat et le ouistiti, les concentrations sont trop faibles pour permettre une détermination quantitative fiable.

Le cilazaprilate est produit rapidement chez toutes les espèces, et les concentrations maximales surviennent en moins de 1,5 heure. La biodisponibilité consécutive à l'administration orale de cilazapril varie entre 70 et 89 %. Les concentrations plasmatiques de cilazaprilate diminuent selon un mode biphasique et les demi-vies correspondent à 0,5-3,5 heures et à 12-68 heures. Les concentrations plasmatiques sont plus faibles que si elles étaient proportionnelles à la dose et elles font preuve d'un léger degré de dépendance à la dose durant la phase terminale. Ce phénomène est compatible avec une liaison saturable à l'ECA.

La distribution des substances reliées au médicament se limite en grande partie aux organes d'excrétion, mais tous les principaux tissus sont exposés, y compris les foetus d'animaux gravides. Il n'existe aucune preuve de rétention tissulaire et plus de 95 % de la dose est récupérée dans les trois jours. L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, en particulier dans le foie et le rein.

L'élimination est rapide chez toutes les espèces. Plus de 90 % de la quantité totale retrouvée dans les urines est récupérée dans les 24 heures. L'élimination s'effectue principalement par voie hépatique chez le rat et le babouin, et par voie rénale chez le ouistiti.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	M	orale	4 600
	F	orale	2 500 - < 5 000
	M + F	intraveineuse	> 250
	M	intrapéritonéale	1 600
	F	intrapéritonéale	1 300
	M+F	sous-cutanée	> 1 000
Rat	M + F	orale	> 4 000 -
	M + F	intrapéritonéale	< 5 000 830
Singe	M + F	orale	> 4 000 - < 5 000

Les signes de toxicité incluent : ataxie, diminution de la motricité, diarrhée, dépression respiratoire, tremblements, horripilation, épuisement, apparence cyphotique, salivation, vomissements et coloration du pelage facial.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ À LONG TERME

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Rat (8M + 8F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	intraveineuse	Tous les groupes : enfllement de la queue chez certains rats après 8 à 10 jours; légère augmentation du volume des urines (mâles).
Singe ouistiti (3M + 3F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	intraveineuse	Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque.
Rat (5M + 5F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	Tous les groupes : augmentation de la consommation d'eau. 15 et 50 mg/kg/jour : diminutions minimales du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite (femelles); hausse de l'urée plasmatique (2-3x). 50 mg/kg/jour : salivation (6/10) à partir de la deuxième semaine; diminution du gain de poids corporel (20 %); légère diminution de la consommation d'aliments; augmentation de l'incidence de cellules de tubules rénaux dans l'urine (femelles).

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Rat (16M + 16F)	4 semaines	25, 125, 625	orale	Tous les groupes : salivation; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité (mâles). 125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments (mâles seulement à 125 mg/kg/jour); légère diminution du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite (mâles); très léger épaississement de la paroi des artérioles glomérulaires afférentes du rein (mâles) (1/10 à 125 mg/kg/jour, 6/10 à 625 mg/kg/jour). 625 mg/kg/jour : hausse des valeurs de l'azote uréique sanguin (1,5x) (mâles); diminution du nombre de CNMO ¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).
Singe ouistiti (3/6M + 3F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite. 50 mg/kg/jour : augmentation de l'urée plasmatique (2x), des ions K ⁺ et du cholestérol; augmentation de l'incidence de cellules de tubules rénaux dans l'urine.

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse.

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Rat (16M + 16F)	13 semaines	0, 10, 50, 250	orale	<p>Tous les groupes : très légères hausses du volume des urines et diminution de la densité (mâles).</p> <p>50 et 250 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel reliée à la dose (mâles seulement à 50 mg/kg/jour); hausse des taux d'azote uréique sanguin (2x) (mâles); léger épaissement des artérioles glomérulaires afférentes du rein (10/30).</p> <p>250 mg/kg/jour : légère diminution de l'activité spontanée et de la salivation; inhibition de la consommation d'aliments; légères diminutions du nombre d'hématies et de CNMO (mâles), ainsi que du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'Hb (femelles).</p>
Singe cynomolgus (4M + 4F)	13 semaines	0; 2,5; 25; 50	orale	<p>25 et 50 mg/kg/jour : légères diminutions du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite. Hyperplasie légère ou modérée de l'appareil juxtaglomérulaire; diminution du gain de poids corporel reliée à la dose.</p> <p>50 mg/kg/jour : deux morts; salivation; vomissements; diminution de l'activité spontanée. Légère diminution du nombre de CNMO, des protéines totales et du phosphate inorganique; augmentation de l'azote uréique sanguin (4x), de la créatininémie; augmentation de volume des reins (1 femelle); réduction du poids du cœur; dilatation des tubules rénaux.</p>

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Singe babouin (2M + 2F)	13 semaines	0, 2, 10, 20, 40	orale	<p>Tous les groupes : vomissements; légères réductions de la fréquence cardiaque, du gain de poids corporel et du poids du cœur; hypertrophie et hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (1/4 à 10 mg/kg, 3/4 à 20 mg/kg, 4/4 à 40 mg/kg).</p> <p>20 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'Hb; basophilie et dilatation des tubules rénaux (1/4 à 20 mg/kg; 3/4 à 40 mg/kg). Augmentation de l'urée (2x) à la dose de 40 mg/kg seulement.</p>
Rat (30M + 30F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 12, 75 - à partir de la 6 ^e semaine; 0, 2, 12, 50 à partir de la 14 ^e semaine	orale	<p>Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids; léthargie; posture cyphotique. Horripilation; coloration du pelage facial; augmentation du poids des reins liée à la dose (mâles).</p> <p>12 et 50 mg/kg/jour : hypertrophie des artérioles glomérulaires afférentes du rein (13 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel (14 %) (mâles); augmentation de la consommation d'eau. Augmentation de l'azote uréique sanguin (3x) (mâles), de l'activité de la phosphatase alcaline et du poids du foie (mâles); régénération importante des tubules rénaux; dilatation des tubules rénaux; nécrose minimale des tubules rénaux (2 animaux au bout de 13 semaines). Sclérose (2 animaux au bout de 26 semaines).</p>

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Singe ouistiti (9, 7, 7, 11M + 9, 7, 7, 11F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 15, 100 à partir de la 9 ^e semaine; 0, 2, 15, 50 à partir de la 14 ^e semaine	orale	<p>200 mg/kg/jour : diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids (femelles).</p> <p>15 mg/kg/jour : deux morts (non reliées au traitement) par suite d'hypertrophie mineure des artérioles glomérulaires (13 et 26 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : six morts (deux non reliées au traitement); instabilité; inactivité; salivation; vomissements; diarrhée; légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite, de l'Hb et de la moelle osseuse, et du ratio M/E (entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire) (26 semaines). Augmentation de l'urée plasmatique (2x); légères réductions de l'osmolalité urinaire; légère dilatation des tubules rénaux et régénération de l'épithélium tubulaire (4/5 au bout de 13 semaines à 100 mg/kg) (4/10 au bout de 26 semaines).</p>
Singe babouin (7M + 7F)	52 semaines	0; 0,5; 4; 40	orale	<p>4 et 40 mg/kg/jour : hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire accompagnées d'hypertrophie des cellules musculaires des artérioles glomérulaires (1/10 à 4 mg/kg; 8/10 à 40 mg/kg/jour).</p> <p>40 mg/kg/jour : vomissements, diminution du gain de poids corporel; légère réduction du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'Hb; augmentation des valeurs de l'urée (2x) et de la créatinine; diminution de l'osmolalité; augmentation de l'incidence des cylindres protéiniques (52^e semaine); légère hausse du poids des surrénales et de la thyroïde.</p>

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Rat (35M + 35F)	78 semaines	0; 0,5; 4; 40	orale	<p>Tous les groupes : légères diminutions du gain de poids corporel.</p> <p>4 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'Hb; réduction minime de la consommation d'aliments; augmentation de l'azote uréique sanguin (2x) (mâles).</p> <p>40 mg/kg/jour : augmentation de la consommation d'eau; légère augmentation du nombre total de globules blancs (mâles); augmentation du volume des urines (mâles); surface irrégulière des reins ou kystes (7/40 au bout de 76 semaines); augmentation du poids des reins (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (femelles); hypertrophie vasculaire (20/20 mâles, 17/20 femelles) consistant en un épaississement de la paroi des artérioles glomérulaires afférentes; des changements semblables, bien que moins fréquents et moins graves, ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose moyenne.</p>

TOXICOLOGIE

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Espèce (Nbre/groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Fertilité et performance reproductive générale				
Rat Charles River [CrI:CD (SD) BR] (30M + 30F)	0, 1, 7, 50	orale	Mâles - 70 jours avant l'accouplement et jusqu'à 14 jours après celui-ci. Femelles - 14 jours avant l'accouplement, durant la gestation et jusqu'à 21 jours après la mise bas.	Tous les groupes : aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité à quelque dose que ce soit. Réflexes nauséeux après la prise du médicament (reliés à la dose) (mâles). Diminution du gain de poids corporel. Mâles à 50 mg/kg/jour : six morts (dues à une erreur posologique). Femelles à 50 mg/kg/jour : deux morts (50 mg/kg) (dues à une erreur posologique). Augmentation des nidations infructueuses (césarienne à 50 mg/kg). Génération F ₁ à 7 et à 50 mg/kg/jour : diminution du poids corporel à la fin de la lactation; augmentation de l'incidence de dilatation du bassinnet du rein. Réduction du nombre de foetus viables en raison d'un nombre moindre de nidations (50 mg/kg).
Embryotoxicité				
Rat Charles River (CD) (35F)	0, 2, 30, 400	orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Tous les groupes : aucun effet sur le développement embryonnaire, foetal ou post-natal. Femelles à 400 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments durant la dernière moitié de la gestation.

Espèce (Nbre/groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Fertilité et performance reproductive générale				
Singe cynomolgus (10 ou 11F)	0, 20	orale	Du 21 ^e au 31 ^e jour ou du 32 ^e au 45 ^e jour de la gestation.	<p>Génération F₁ à 400 mg/kg/jour : légère augmentation de l'incidence d'excavation rénale.</p> <p>Groupe témoin : diminution de la consommation d'aliments et diarrhée (5/10 femelles); 2/10 avortements entre les 51^e et 53^e jours de la gestation; faible incidence d'anomalies squelettiques de la queue (2/8 foetus) et des côtes (2/8).</p> <p>20 mg/kg/jour - Du 21^e au 31^e jour : diminution de la consommation d'aliments (10/10 femelles); diarrhée (2/10); vomissements (2/10). Anomalies squelettiques - côtes (2/8 foetus); humérus (2/8), partie distale de la queue (4/8) et prépuce non visible (2/8) - non reliées au traitement.</p> <p>20 mg/kg/jour - Du 32^e au 45^e jour : diminution de la consommation d'aliments ou diarrhée (11/11 femelles); 5/11 avortements; 2/11 morts maternelles (non reliées au traitement). Variations de la queue et de l'humérus (1/5 foetus) - non reliées au traitement.</p>

Espèce (Nbre/groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Observations
Toxicité péri- et post-natale				
Rat Charles River [CDCrl:CD (SD) BR] (25 ou 30F)	0, 1, 7, 50	orale	Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas	Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18 ^e jour après l'accouplement ou entre les 4 ^e et 16 ^e jours de la lactation (dues à une erreur posologique). Génération F ₁ à 50 mg/kg/jour : augmentation de la mortalité des petits (4,9 %); diminution du gain de poids corporel durant la lactation; léger retard du déroulement du pavillon de l'oreille.

POUVOIR CANCÉROGÈNE

Une étude du pouvoir cancérogène du cilazapril a été menée pendant 88 semaines chez des souris qui ont reçu initialement 5, 25 ou 100 mg/kg/jour pendant 11 semaines, après quoi la posologie a été réduite à 1, 7 ou 50 mg/kg/jour. Une autre étude du pouvoir cancérogène a été effectuée chez des rats, qui ont reçu des doses de 0,5 mg/kg/jour, de 4 mg/kg/jour ou de 40 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Une hypertrophie des artérioles glomérulaires afférentes et des artères interlobulaires du rein, ainsi qu'une augmentation de la néphropathie corticale, ont été les seules anomalies enregistrées. On les a observées dans les deux études chez les groupes traités par les doses moyennes et élevées. La coloration Tri-PAs des coupes de reins prélevés chez des rats ayant participé à l'étude de 104 semaines sur le pouvoir cancérogène n'a révélé aucune réponse hyperplasique ou néoplasique des cellules acidophiles ni aucune stimulation du développement d'oncocytomes.

POUVOIR MUTAGÈNE

Aucune manifestation de pouvoir mutagène n'a été décelée au cours des épreuves suivantes effectuées avec le cilazapril : test d'Ames avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 2,0 mg/plaque), test de culture en présence du produit (jusqu'à 7 000 µg/mL), épreuve sur la synthèse non prévue de l'ADN (jusqu'à 200 µg/mL), détermination de l'effet mutagène sur des cellules V79 de hamsters chinois avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 4 800 µg/mL), épreuve sur les aberrations chromosomiques avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 3 500 µg/mL) ou épreuve *in vivo* de formation de micronoyaux chez la souris (2,0 g/kg).

BIBLIOGRAPHIE CHOISIEÉtudes précliniques

1. Natoff IL. Biological properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7:569-80.
2. Clozel JP, Hefti F. Effects of chronic therapy with cilazapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on regional blood flows in conscious spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:350-5.
3. Holck M. Cardiovascular effects of the new angiotensin-converting enzyme inhibitor, cilazapril, in anesthetized and conscious dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:99-108.

Études cliniques

4. Ajayi AA, Elliott HL, Reid JL. The pharmacodynamics and dose-response relationships of the angiotensin converting enzyme inhibitor, cilazapril, in essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:167-75.
5. Francis RJ *et al.* Pharmacokinetics of the converting enzyme inhibitor cilazapril in normal volunteers and the relationship of enzyme inhibition: development of a mathematical model. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:32-8.
6. Belz GG *et al.* Interactions between cilazapril and propranolol in man; plasma drug concentrations, hormone and enzyme responses, haemodynamics, agonist, dose-effect curves and baroreceptor reflex. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:547-56.
7. Nussberger J *et al.* Repeated administration of the converting enzyme inhibitor cilazapril to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9:39-44.
8. Sanchez RA *et al.* Antihypertensive, enzymatic, and hormonal activity of cilazapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;11:230-4.
9. Shionoiri H *et al.* Antihypertensive effects and pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril in hypertensive patients with normal and impaired renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11:242-9.
10. Shionoiri H *et al.* Pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril and its depressor effects in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:269-73.
11. Shionoiri H *et al.* Pharmacokinetics of single and consecutive doses of cilazapril and its depressor effects in hypertensive patients with renal dysfunction. *Am J Hypertens* 1988;1:230-2.
12. White WB *et al.* The effects of the long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril on casual, exercise, and ambulatory blood pressure. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:173-8.
13. Lacourcière Yves *et al.* Antihypertensive effects of cilazapril, 2.5 and 5.0 mg, once daily versus placebo on ambulatory blood pressure following single-and repeat-dose administration. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18(2):219-223.
14. Kobrin I *et al.* Antihypertensive duration of action of cilazapril in patients with mild to moderate essential hypertension. *Drugs* 1991;27(Suppl 2):225S-234S.
15. Guntzel P *et al.* The effect of cilazapril, a new angiotensin converting enzyme inhibitor, on peak and trough blood pressure measurements in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;17:8-12.

16. Sanchez RA *et al.* Effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in essential hypertension and hypertension associated with chronic renal failure. *Drugs* 1991; 41(Suppl 1):25-30.
17. Tunon-de-Lara JM *et al.* ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992;340:908.

Mises au point

18. Scuzs T. Cilazapril: A review. *Drugs* 1991;41(Suppl 1):18-24.
19. Cornelis H *et al.* Clinical pharmacology of cilazapril. *Drugs* 1991;41(Suppl 1):4-10.
20. Deget F, Brogden RN. Cilazapril: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cardiovascular disease. *Drugs* 1991;41(5):799-820.
21. Martindale – The Complete Drug Reference – Monographs: ACE Inhibitors (17463-h); Révision datée du 13 juillet 2006.

Insuffisance cardiaque congestive

22. Corder CN *et al.* Effect of cilazapril on exercise tolerance in congestive heart failure. *Pharmacology* 1993;46(3):148-54.
23. Doessegger L *et al.* Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Cardiology* 1995;86(S1):34-40.
24. Drexler H *et al.* Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1989;79(3):491-502.
25. Garg R *et al.* Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273(18):1450-56.
26. Kiowski W *et al.* Cilazapril in congestive heart failure. A pilot study. *Drugs* 1991;S41(1):54-61.
27. Kiowski W *et al.* Coronary vasodilation and improved myocardial lactate metabolism after angiotensin converting enzyme inhibition with cilazapril in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal* 1991;122(5):1382-88.
28. Rosenthal E *et al.* A pharmacokinetic study of cilazapril in patients with congestive heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989;27(S2):267S-273S.
29. Wiseman MN *et al.* Initial and steady state pharmacokinetics of cilazapril in congestive cardiac failure. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1991;43(6):406-10.