

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr *CO* Cilazapril

Comprimés de cilazapril

1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg
(cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Cobalt Pharmaceuticals Inc.
6500, Kitimat Road
Mississauga (Ontario) L5N 2B8

Date de révision :
le 29 janvier 2014

N° de contrôle de la présentation : 171402

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSAGE.....	24
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	28
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	28
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	28
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	35
RÉFÉRENCES	41
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	43

Pr **CO CILAZAPRIL**

cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé / 1,0 mg, 2,5 mg, 5,0 mg (cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril)	Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarylfumarate de sodium et talc. <i>De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants :</i> Comprimé de 1 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune. Comprimé de 2,5 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune. Comprimé de 5 mg : alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, PEG 3350 et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

Lors de l'administration de *CO CILAZAPRIL*, il convient d'envisager le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypertension

CO CILAZAPRIL est normalement à utiliser lorsque le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

CO CILAZAPRIL peut aussi être administré en première intention aux patients chez qui les

diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués ou aux patients atteints d'affections en présence desquelles ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril en présence d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; l'administration de ce médicament n'est donc pas recommandée pour le traitement de ce trouble déconseillé.

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

Insuffisance cardiaque congestive

CO CILAZAPRIL est indiqué comme traitement d'appoint de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux digitaliques ou aux diurétiques, seuls ou en association. 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Le traitement par *CO CILAZAPRIL* doit être amorcé sous surveillance médicale étroite chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Gériatrie :

Bien que l'expérience clinique n'ait mis en évidence aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients 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'*CO CILAZAPRIL* (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées**).

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril chez l'enfant n'ont pas été établies. L'usage pédiatrique de ce médicament n'est donc pas recommandé.

CONTRE-INDICATIONS

- *CO CILAZAPRIL* est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation, à des composants du récipient ou à un autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).
- *CO CILAZAPRIL* est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA.
- *CO CILAZAPRIL* est contre-indiqué chez les patients qui présentent des ascites.
- *CO CILAZAPRIL* est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Mises en garde et précautions importantes et Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent**)
- L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – y compris *CO CILAZAPRIL* – avec les médicaments à base d'aliskiren chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) est contre-indiquée (voir **MISES EN GARDE ET**

PRÉCAUTIONS, Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) et Fonction rénale, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

CO CILAZAPRIL (cilazapril) est contre-indiqué durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peut causer des dommages au fœtus et même entraîner sa mort. Il faut avertir les femmes enceintes de ne pas prendre *CO CILAZAPRIL* vu les dangers éventuels pour le fœtus. Chez les patientes qui planifient une grossesse, on remplacera *CO CILAZAPRIL* par un autre antihypertenseur dont l'innocuité a été établie durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut interrompre l'administration d' *CO CILAZAPRIL* le plus tôt possible et, au besoin, mettre en route un autre traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Système cardiovasculaire

Œdème de Quincke

Un œdème de Quincke a été signalé chez des patients traités par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris par le cilazapril. L'incidence d'œdème de Quincke en lien avec les inhibiteurs de l'ECA serait de 0,1 à 0,5 %. L'œdème de Quincke causé par les inhibiteurs de l'ECA peut se manifester par des épisodes récurrents d'œdème facial, qui se résolvent à l'arrêt du traitement, ou par un œdème oropharyngé aigu et une obstruction des voies aériennes potentiellement mortelle, qui nécessite un traitement d'urgence. Un œdème de Quincke associé à un œdème laryngé ou à un état de choc peut se révéler fatal. Advenant un œdème de Quincke, il faut interrompre promptement l'administration de cilazapril et instituer sans délai un traitement approprié. Une variante est l'œdème intestinal, qui a tendance à survenir dans les premières 24 à 48 heures de traitement.

Les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non lié 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).

Sténose aortique ou myocardiopathie obstructive

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, INHIBACE est à utiliser avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie obstructive (rétrécissement mitral, sténose aortique, myocardiopathie obstructive); en effet, comme le débit cardiaque ne peut augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, il y a risque d'hypotension grave.

En théorie, les vasodilatateurs accroîtraient le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez

les patients présentant une sténose aortique car ils n'obtiennent pas une réduction aussi importante de la postcharge.

Hypotension

En tant qu'inhibiteur de l'ECA, le cilazapril peut causer une hypotension grave, surtout en début de traitement, habituellement après la première dose ou après majoration de la dose. Le risque est plus élevé lorsque le système rénine-angiotensine-aldostérone est activé, par exemple en présence d'hypertension rénovasculaire ou d'autres causes d'hypoperfusion rénale, de déplétion sodique ou d'hypovolémie, de traitement vasodilatateur préalable et par suite d'un régime alimentaire hyposodé, d'une dialyse, de diarrhée ou de vomissements. Ces troubles peuvent coexister, en particulier dans les cas d'insuffisance cardiaque grave.

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 de cilazapril 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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les sujets à risque d'hypotension, le traitement par le cilazapril doit être amorcé sous surveillance médicale, à faible dose et avec majoration graduelle prudente. Dans la mesure du possible, on cessera temporairement l'administration du diurétique.

Les mêmes précautions sont de mise chez les patients qui présentent une angine de poitrine ou une maladie cérébrovasculaire, dans lesquels cas une hypotension peut causer une ischémie myocardique ou cérébrale.

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 *CO CILAZAPRIL*, peut entraîner une oligurie, une azotémie progressive et, en de rares occasions, une insuffisance rénale aiguë, voire la mort.

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en décubitus dorsal et lui administrer un soluté de remplissage vasculaire. Après restauration de la masse sanguine, on peut réadministrer le cilazapril, mais on réduira la dose ou interrompra le traitement si l'hypotension persiste.

Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA)

Certaines données montrent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tel le cilazapril, ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'aliskiren augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris de l'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60

mL/min/1,73m²). Par conséquent, l'utilisation de cilazapril en association avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez ces patients (voir CONTRE-INDICATIONS). En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris le cilazapril, avec d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.

Sphère ORL

Toux

On a signalé une toux sèche persistante, qui ne disparaît généralement qu'après diminution de la dose de cilazapril ou arrêt du traitement.

Cette possibilité est à envisager dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des personnes diabétiques peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des hypoglycémiantes oraux ou de l'insuline, surtout si elles ont une insuffisance rénale. Un contrôle rigoureux de la glycémie s'impose quand on instaure un inhibiteur de l'ECA chez de tels patients.

Ethnie

Les inhibiteurs de l'ECA sont moins efficaces comme antihypertenseurs chez les sujets de race noire d'origine africaine. Les Noirs sont également plus à risque d'œdème de Quincke.

Hématologie

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont entraîné une agranulocytose et une myélodépression. On a signalé de rares cas de leucopénie et de neutropénie chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA.

Il convient d'envisager une surveillance périodique du nombre de globules blancs chez les patients qui présentent une collagénose vasculaire et une néphropathie, notamment le lupus érythémateux aigu disséminé et la sclérodermie, ou chez les patients sous traitement immunosuppresseur, surtout s'ils présentent également une dysfonction rénale.

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire ou cholestatique), une jaunisse, une hausse des concentrations des enzymes hépatiques ou de la bilirubinémie sont survenues durant un traitement par le cilazapril chez des patients ayant ou non des anomalies hépatiques préexistantes. Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé au retrait du médicament.

Des cas de dysfonction hépatique (hausse des transaminases, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyltransférase) et d'hépatite cholestatique ont été rapportés. Les patients sous cilazapril qui présentent un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent cesser le traitement et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Il n'y a pas d'études valables sur les patients qui présentent une cirrhose ou une dysfonction hépatique. Cilazapril doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients ayant des anomalies hépatiques préexistantes. On effectuera un bilan hépatique de base avant d'administrer le médicament et surveillera attentivement la réponse et les effets métaboliques.

Chez les patients atteints de cirrhose du foie (sans ascite) qui doivent être traités pour une hypertension, le cilazapril doit être instauré à dose réduite et administré avec vigilance à cause du risque d'hypotension grave. En présence d'ascite, l'administration du cilazapril est déconseillée.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et évolue vers une nécrose hépatique fulminante, parfois fatale. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome n'a pas été élucidé.

Hyperkaliémie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une hyperkaliémie parce qu'ils inhibent la libération d'aldostérone. L'effet est habituellement négligeable lorsque la fonction rénale est normale, mais chez les sujets qui ont dysfonction rénale ou qui prennent des suppléments de potassium (y compris des succédanés du sel) ou des diurétiques d'épargne potassique, en particulier des antagonistes de l'aldostérone, une hyperkaliémie peut survenir. Les diurétiques hyperkaliémisants sont à utiliser avec précaution chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA; il faut également surveiller la kaliémie et la fonction rénale.

Au cours des essais cliniques, un taux élevé de potassium sérique (> 5,5 mEq/L) a été observé chez environ 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 amendées malgré la poursuite du traitement, mais un patient a dû arrêter le traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont entre autres l'insuffisance rénale, le diabète sucré et la prise concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse

Hémodialyse : Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., en polyacrylonitrile [PAN], AN 69) traités par un inhibiteur de l'ECA de façon concomitante. Il faut arrêter immédiatement la dialyse advenant des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension sévère. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les 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'aphérese des LDL

Des patients sous inhibiteur de l'ECA lors de l'aphérese des lipoprotéines de faible densité (LDL) par sulfate de dextran ont subi des réactions anaphylactoïdes pouvant être mortelles. On peut éviter ce genre de réactions en interrompant temporairement le traitement par inhibiteur de l'ECA avant chaque aphaérese.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

Des réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant le pronostic vital sont survenues chez certains patients qui prenaient des inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Ces réactions ont pu être évitées par l'arrêt temporaire des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures, mais elles sont réapparues à l'occasion d'une nouvelle provocation.

Le cilazapril doit être retiré avant le début de la désensibilisation et ne doit pas être remplacé par un bêta-bloquant.

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

Au cours d'une chirurgie lourde ou durant une anesthésie par des agents qui provoquent une hypotension, le cilazapril inhibe la formation d'angiotensine II par suite d'une libération compensatrice de rénine. Il peut s'ensuivre une hypotension artérielle qui se corrige par remplissage vasculaire.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des anomalies de la fonction rénale chez des personnes vulnérables. Lorsque la fonction rénale peut être dépendante 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 sur rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à une oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients sensibles, l'administration concomitante d'un diurétique peut accroître le risque et faire augmenter l'azote uréique sanguin et la créatininémie. Bien que ces effets soient habituellement réversibles à l'arrêt d'cilazapril ou du diurétique, des cas de dysfonction rénale sévère ont été signalés, ainsi que des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë. Chez les patients vulnérables, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait majorer davantage le risque.

Il faut user de prudence quand on administre le cilazapril aux patients qui présentent un rétrécissement des artères rénales car ils sont à risque accru de dysfonction rénale, voire d'insuffisance rénale aiguë.

L'administration d'*CO CILAZAPRIL* doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA – y compris le cilazapril – ou d'ARA en concomitance avec des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). (Voir **CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les ARA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments à base d'aliskiren).

Sensibilité et résistance

Intolérance au lactose

Les comprimés *CO CILAZAPRIL* contiennent du monohydrate de lactose. Par conséquent, ce médicament est à proscrire en présence d'une intolérance héréditaire au galactose, d'un déficit en lactase de Lapp ou d'une malabsorption du glucose-galactose.

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA à des femmes enceintes peut provoquer une morbi-mortalité fœtale et néonatale. L'emploi du cilazapril est contre-indiqué durant la grossesse. Il faut avertir les femmes enceintes de ne pas prendre *CO CILAZAPRIL* à cause des dangers éventuels pour le fœtus (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Chez les patientes qui planifient une grossesse, on doit remplacer le cilazapril par un autre antihypertenseur dont l'innocuité a été établie durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut arrêter sans délai l'administration des inhibiteurs de l'ECA et, au besoin, mettre en route un autre traitement.

L'exposition du fœtus aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse serait associée à la prématurité, à un risque accru de malformations de l'appareil cardiovasculaire (anomalie du septum auriculaire ou ventriculaire, sténose pulmonaire, persistance du canal artériel) et du système nerveux central (microcéphalie, spina-bifida) et de malformations rénales.

On sait que l'exposition à un inhibiteur de l'ECA durant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse entraîne une toxicité fœtale (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard de l'ossification crânienne) et néonatale (hypotension, hyperkaliémie, hypoplasie crânienne néonatale, croissance intra-utérine restreinte, anurie, dysplasie tubulorénale, insuffisance rénale réversible ou irréversible et mort). L'oligohydramnios rapporté en lien avec l'usage des inhibiteurs de l'ECA résulterait vraisemblablement d'une diminution de la fonction rénale du fœtus, associé à des contractions des membres, à une malformation craniofaciale et

au développement de poumons hypoplasiques. Si le fœtus a été exposé à compter du deuxième trimestre de la grossesse, une échographie des reins et du crâne est recommandée. Il faut surveiller étroitement les nourrissons dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA à la recherche de signes d'hypotension.

Les nourrissons exposés *in utero* aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'un suivi rigoureux afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut assurer le maintien de la tension artérielle et de l'irrigation rénale. Pour corriger une hypotension ou compenser une insuffisance rénale, il pourra être nécessaire de recourir à une exsanguinotransfusion ou à la dialyse; cependant, ces interventions n'ont pas procuré un avantage clinique significatif selon l'expérience limitée.

La clairance imputable à la dialyse avoisine 2,4 L/h pour le cilazapril et 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 bassinot du rein chez les petits. Aucun effet tératogène ni aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits n'ont été observés chez le rat et le singe cynomolgus durant les tests 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 tests de toxicité périnatale et postnatale menés 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.

Femmes qui allaitent :

Les données animales indiquent la présence de cilazaprilate dans le lait des rates. On ne dispose toutefois d'aucune information concernant l'innocuité du cilazapril durant l'allaitement chez l'humain. Le cilazapril ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS); on privilégiera d'autres traitements dotés d'un meilleur profil d'innocuité durant l'allaitement .

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril chez l'enfant n'ayant pas été établies, l'emploi en pédiatrie n'est pas recommandé.

Gériatrie :

Bien que l'expérience clinique n'ait mis en évidence aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés. Chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, la dose initiale d' *CO CILAZAPRIL* recommandée (0,5 mg) doit être respectée rigoureusement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Hypotension, et POSOLOGIE ET

ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables le plus souvent signalées durant un traitement par le cilazapril pour l'hypertension étaient les céphalées et les étourdissements. Au cours des essais cliniques sur l'insuffisance cardiaque chronique, les étourdissements et la toux étaient les effets indésirables les plus courants chez les patients sous cilazapril.

Les plus fréquentes manifestations indésirables imputables au médicament sont la toux, les éruptions cutanées et la dysfonction rénale. La toux est plus courante chez les femmes et les non-fumeurs. Lorsque le patient peut la tolérer, on peut envisager de poursuivre le traitement. Dans certains cas, une réduction de la dose est utile.

Moins de 5 % des patients qui reçoivent des inhibiteurs de l'ECA ont des effets indésirables assez intenses pour justifier l'arrêt du traitement.

Une hypotension et une hypotension posturale peuvent survenir en début de traitement ou après majoration de la dose, en particulier chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une dysfonction rénale et une insuffisance rénale aiguë risquent davantage de se produire chez les sujets qui ont une insuffisance cardiaque grave, une sténose des artères rénales, des troubles rénaux préexistants ou une hypovolémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le risque d'hyperkaliémie est plus élevé chez les insuffisants rénaux et les sujets qui prennent des diurétiques d'épargne potassique ou des suppléments de potassium.

Les réactions indésirables rares associées aux inhibiteurs de l'ECA, tels que ischémie cérébrale, accès ischémique transitoire et accident ischémique cérébral, pourraient être en lien avec l'hypotension chez les patients qui ont une maladie cérébrovasculaire sous-jacente. De même, l'ischémie myocardique pourrait être liée à l'hypotension en présence d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

Le mal de tête est un événement indésirable fréquemment signalé, bien que l'incidence des céphalées soit plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe sous inhibiteurs de l'ECA.

Aperçu des effets indésirables du médicament

Puisque les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très précises, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables provenant des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et évaluer approximativement leur incidence.

L'innocuité du 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.

Sur ce nombre, 2 586 patients hypertendus et 900 patients en insuffisance cardiaque congestive ont reçu cilazapril dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. L'innocuité à long terme d'cilazapril 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 parmi les 5 450 patients hypertendus traités par cilazapril incluaient : œdème de Quincke ou œdème facial (0,1 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Œdème de Quincke), hypotension posturale (0,3 %), hypotension orthostatique (2,1 %), infarctus du myocarde (0,1%), trouble cérébrovasculaire (0,04 %), insuffisance rénale (0,09 %) et purpura thrombopénique (0,02 %).

Chez les 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par le cilazapril, les réactions indésirables les plus graves étaient les suivantes: hypotension posturale (1,6 %), hypotension symptomatique (1,2 %), infarctus du myocarde (0,3 %), insuffisance rénale (0,1 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale) et choc cardiogénique (1 patient) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

Deux hommes âgés, ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et recevant une forte dose de diurétique (240 mg et 120 mg de furosémide par jour, respectivement) pour traiter une insuffisance cardiaque congestive de classe III (NYHA) sont décédés en dedans de huit heures après l'ajout d'une dose unique 2,5 mg d'INHIBACE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

L'incidence d'hypotension et de syncope, de 0,1 % chacune chez les patients hypertendus traités par le cilazapril, était respectivement de 2,1 et 0,8 % parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

L'arrêt du traitement s'est imposé chez 63 patients hypertendus (2,4 %) et 143 patients présentant une insuffisance cardiaque congestive (12,9 %).

Les réactions indésirables les plus fréquentes survenues au cours des essais cliniques contrôlés (incidence \geq 1 % et plus élevée que dans le groupe placebo) sont énumérées au tableau 1.

Tableau 1 — Réactions indésirables les plus fréquentes survenues au cours des essais cliniques contrôlés (incidence ≥ 1 % et plus élevée que dans le groupe placebo)

	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 %

Réactions indésirables moins courantes survenues au cours des essais cliniques (< 1 %)

Voici d'autres réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des 5 450 patients hypertendus et des 1 106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par le cilazapril :

Cardiovasculaires : douleur thoracique, angine de poitrine, tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmies, bouffées vasomotrices.

Chez les patients traités par le cilazapril pour insuffisance cardiaque congestive, des cas de bradycardie, de bloc auriculoventriculaire, d'extrasystoles, d'insuffisance cardiaque et de décompensation cardiaque ont été recensés.

Rénales : pollakiurie, polyurie, dysurie, urémie, douleur rénale.

Hématologiques : épistaxis, anémie, purpura.

Gastro-intestinales : dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, constipation, vomissements, flatulences, saignements gastro-intestinaux, saignements rectaux, anorexie.

Dermatologiques ou allergiques : éruptions (y compris rash maculopapuleux et rash érythémateux), dermatite, prurit, urticaire, œdème de Quincke (y compris œdème facial).

Neurologiques : hyperhidrose, paresthésie, hypoesthésie, impuissance, baisse de la libido, dépression, anxiété, sécheresse de la bouche, vertige, migraine, tremblements, dysphonie, ataxie, confusion, somnolence, insomnie, nervosité.

Musculosquelettiques : myalgie, crampes dans les jambes, arthralgie.

Sensorielles : acouphène, vision anormale, photophobie, conjonctivite, dysgueusie.

Respiratoires : rhinite, sinusite, pharyngite, bronchite, infection des voies respiratoires, dyspnée, bronchospasmes.

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'cilazapril qu'après l'administration du placebo.

Métaboliques : goutte

Générales (organisme entier) : malaise, bouffées de chaleur, douleur, œdème, frisson.

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques

Hématologie :

Les patients traités pour hypertension ou insuffisance cardiaque congestive ont affiché des anomalies importantes sur le plan clinique concernant les plaquettes (0,4 % et 0,7 % respectivement), les neutrophiles (1,9 % et 1,4 % respectivement) ou le nombre de globules blancs (1,3 % et 0,7 % respectivement).

Leucopénie et neutropénie :

On a observé une leucopénie et une 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 (ICC). 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 cliniquement pertinentes des paramètres de la fonction hépatique (AST, ALT, GGTP, LDH, bilirubine totale et phosphatase alcaline) sont survenues chez 0,1 % (bilirubine) à 1,1 % (AST, GGTP) des patients hypertendus, et chez 0,8 % (LDH) à 2,9 % (ALT) des insuffisants cardiaque. La plupart de ces anomalies étaient transitoires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hépatique, Insuffisance hépatique).

Exploration fonctionnelle rénale :

Des anomalies cliniquement pertinentes de paramètres de 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 (ICC).

Hyperkaliémie : (voir MISES EN GARDE ET 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 au départ. On a signalé, d'autre part, une créatininémie > 2,8 mg/dl chez 5 des 1 163 des patients (0,4%) atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), dont quatre affichaient une créatininémie anormale avant le début du traitement.

Protéinurie ($\geq 2+$ au test du bâtonnet réactif ou élimination ≥ 1 g/24 h) : On a signalé une

protéinurie jugée comme ayant un lien improbable, possible ou probable au traitement chez 0,5 % (17/3 421) des patients hypertendus. Cinq patients avaient une insuffisance rénale au préalable. Parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), 1,4 % (16/1 106) ont présenté une protéinurie susceptible d'être pertinente sur le plan clinique.

Autres:

On a signalé une hyperglycémie jugée en lien avec le traitement de façon improbable, possible ou probable chez 2 des 1 106 patients (0,2%) atteints d'insuffisance cardiaque congestive (ICC).

Expérience post-commercialisation

Cilazapril est habituellement bien toléré. Dans la plupart des cas, les effets secondaires sont passagers, d'intensité légère ou moyenne et n'exigent pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : toux sèche, éruptions cutanées, hypotension, étourdissements, fatigue, céphalées, nausées, dyspepsie et autres troubles gastro-intestinaux.

Les effets indésirables sous-mentionnés ont été observés en association avec le cilazapril et d'autres inhibiteurs de l'ECA.

Ils sont répartis dans les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquents	≥ 1/10
Fréquents	≥ 1/100 et < 1/10
Peu fréquents	≥ 1/1000 et < 1/100
Rares	< 1/1000

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

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

Rares : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie.

Troubles cardiaques

Une hypotension marquée peut survenir en début de traitement par un inhibiteur de l'ECA, surtout chez les insuffisants cardiaques et les patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodique. Des cas d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été rapportés et pourraient être attribuables à un effondrement de la tension artérielle chez les patients qui ont une cardiopathie ischémique ou une maladie cérébrovasculaire. On a aussi observé des effets cardiovasculaires tels que tachycardie, palpitations et douleur thoracique.

Peu fréquents : angine de poitrine, tachycardie, palpitations.

Rare : infarctus du myocarde

Troubles vasculaires

Fréquent : étourdissements

Rares : hypotension (parfois sévère, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
L'hypotension peut se manifester par une syncope, une faiblesse, des étourdissements et une diminution de l'acuité visuelle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux (parfois sévère)

Troubles gastro-intestinaux

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, le cilazapril a été associé à des cas isolés de pancréatite, parfois fatale.

Fréquent : nausées

Rare : pancréatite

Troubles hépatobiliaires

Rares : anomalies de certains paramètres de la fonction hépatique tels que transaminases, bilirubine, phosphatase alcaline, gamma GT, et hépatite cholestatique avec ou sans nécrose.

Troubles du système immunitaire

De rares patients qui ont reçu le cilazapril, comme d'autres inhibiteurs de l'ECA d'ailleurs, ont présenté un œdème de Quincke. Étant donné que ce syndrome peut s'accompagner d'un œdème laryngé, il faut cesser d'administrer le cilazapril et instaurer le traitement approprié sans délai s'il y a atteinte du visage, des lèvres, de la langue, de la glotte ou du larynx.

Peu fréquent : œdème de Quincke (pouvant toucher le visage, les lèvres, la langue, le larynx ou les voies digestives) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Rares : anaphylaxie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), syndrome pseudo-lupique (symptômes : vascularite, myalgie, arthralgie/arthritis, anticorps antinucléaires positifs, vitesse de sédimentation globulaire élevée, éosinophilie et hyperleucocytose).

Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : dysgueusie

Rares : accès ischémique transitoire, accident ischémique cérébral (peut être relié à l'hypotension dans certains cas chez les patients qui ont une maladie cérébrovasculaire sous-jacente).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Des éruptions cutanées (pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) peuvent survenir; des cas de photosensibilité, d'alopécie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont également été signalés.

Peu fréquent : rash

Rares : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, pemphigoïde bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite psoriaforme, psoriasis (exacerbation), lichen plan, urticaire, vascularite/purpura, réactions de photosensibilité, alopecie, onycholyse.

Troubles rénaux et urinaires

Des cas 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

Rares : dysfonction rénale, insuffisance rénale aiguë, hausse de la créatininémie, augmentation de l'azote uréique sanguin, hyperkaliémie, hyponatrémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale).

Troubles généraux et complications au point d'administration

Fréquent : fatigue

Une hypotension peut survenir au début du traitement ou après majoration de la dose, en particulier chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'hypotension peut se manifester par une syncope, une faiblesse, des étourdissements et une diminution de l'acuité visuelle.

La survenue d'une dysfonction rénale et d'une insuffisance rénale aiguë est plus probable en présence d'une insuffisance cardiaque grave, d'une sténose des artères rénales, de troubles rénaux préexistants ou d'une hypovolémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une hyperkaliémie risque le plus de se produire chez les patients qui ont une insuffisance rénale ou ceux qui prennent des diurétiques d'épargne potassique ou des suppléments de potassium.

Les rares cas d'accès ischémique transitoire et d'accident ischémique cérébral rapportés en association avec les inhibiteurs de l'ECA pourraient être liés à l'hypotension chez les patients qui ont une maladie cérébrovasculaire sous-jacente. De même, l'ischémie myocardique peut être en lien avec l'hypotension chez les patients qui ont une cardiopathie ischémique sous-jacente.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents haussant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou succédanés du sel renfermant du	EC, C	Il y a un risque d'hyperkaliémie chez certains patients traités par INHIBACE. Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtèrene, amiloride), les suppléments de potassium et les succédanés du sel	L'usage concomitant de cilazapril et d'agents augmentant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques et succédanés du sel contenant du potassium) est déconseillé (voir MISES EN

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
potassium)		renfermant du potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si cette association s'avère nécessaire, il faut user de prudence et surveiller fréquemment la kaliémie à cause du risque d'une grave hyperkaliémie.
Antidiabétiques	EE	La coadministration d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiant oraux) peut réduire davantage le taux sanguin de glucose, d'où le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus probable au cours des premières semaines de coadministration et en présence d'insuffisance rénale.	Un contrôle rigoureux de la glycémie est conseillé.
Digoxine	EC	On n'a pas noté d'interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni hausse de la concentration plasmatique de digoxine) lorsque le cilazapril (5 mg une fois par jour) a été ajouté à la digoxine (0,25 mg deux fois par jour) chez des sujets volontaires en santé.	
Diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse	EC	Les patients qui prennent en même temps des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, surtout si la prise du diurétique est récente, peuvent subir à l'occasion une chute tensionnelle excessive après l'instauration du traitement.	On peut réduire au minimum le risque d'effet hypotenseur après la première dose d'INHIBACE en arrêtant le diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant d'administrer 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 première dose jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Sels d'or	C	Des cas isolés de réactions nitritoïdes (rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés durant une aurothérapie (aurothiomalate sodique injectable) combinée à un inhibiteur de l'ECA.	
Sels de lithium	EC	Des hausses réversibles de la	Il ne faut généralement pas

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>concentration sérique de lithium sont survenues lorsque ce produit a été administré avec un inhibiteur de l'ECA.</p> <p>L'association peut accroître le risque de toxicité du lithium et majorer le risque déjà élevé d'intoxication au lithium associé aux inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>Des effets toxiques du lithium, dont des symptômes neurologiques, des anomalies ECG et une insuffisance rénale, sont survenus chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Les mécanismes proposés sont une réduction de l'élimination rénale du lithium causée par une sécrétion moindre d'aldostérone ou une dysfonction rénale.</p>	<p>administrer de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Cette association n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, on effectuera des contrôles fréquents du taux sérique de lithium.</p>
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris Aspirin \geq 3 g/jour</p>	<p>EC</p>	<p>Lorsque les inhibiteurs de l'ECA, y compris INHIBACE, sont administrés en même temps que des anti-inflammatoires non stéroïdiens (acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, inhibiteurs de la COX-2 et AINS non sélectifs), l'effet antihypertenseur peut être atténué. La coadministration d'un inhibiteur de l'ECA comme INHIBACE et d'un AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, notamment la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, et une hausse de la kaliémie, surtout en présence d'une atteinte rénale préexistante. L'administration de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à des sujets hypertendus qui prennent de l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) n'a pas fait baisser la tension artérielle. Cependant, l'instauration d'un traitement par indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des sujets hypertendus recevant du cilazapril à raison de 2,5 mg une fois par jour n'a pas atténué l'effet hypotenseur du cilazapril. L'interaction ne semble pas se produire chez les patients traités par le cilazapril avant</p>	<p>L'association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Il faut bien hydrater les patients et les garder sous surveillance pour déceler les premiers signes de détérioration de la fonction rénale ou de l'insuffisance rénale ou d'effet hypotenseur insuffisant après l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite.</p>

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		l'administration d'un AINS. Il n'y avait aucun signe d'interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine.	
Autres antihypertenseurs	EC	Un effet additif peut survenir lorsque INHIBACE est administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bêta-bloquants). Les agents influant sur l'activité sympathique (ganglioplégiques ou adrénolytiques) sont à utiliser avec vigilance. Les agents sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.	Le traitement d'association doit être amorcé à faible dose et administré avec prudence. Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin.
Antidépresseurs tricycliques Antipsychotiques Anesthésiques Narcotiques	C	L'usage concomitant d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale ou celui d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut réduire davantage la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin.
Blockage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren	EC	Le blockage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA).

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique, EE = études épidémiologiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de *CO 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 *CO CILAZAPRIL* peut s'imposer.

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

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension

Monothérapie

La dose initiale recommandée de *CO CILAZAPRIL* 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 de *CO Cilazapril* varie entre 2,5 et 5 mg une fois par jour. Les effets hypotenseurs additionnels obtenus avec une dose quotidienne de 10 mg n'ont été que minimes. La dose quotidienne ne doit pas excéder 10 mg.

Chez la plupart des patients, un schéma posologique en une seule prise par jour maintient l'effet antihypertenseur de *CO CILAZAPRIL*. Chez certains patients qui prennent le médicament une fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut évaluer ce phénomène en mesurant la tension artérielle juste avant la prise du médicament afin de déterminer si elle est maîtrisée de façon satisfaisante durant 24 heures. Si ce n'est pas le cas, il faut envisager soit l'administration de la même dose quotidienne répartie en deux prises égales ou une augmentation de la dose. Si *CO CILAZAPRIL* seul ne suffit pas à maîtriser la tension artérielle, on peut ajouter un diurétique, pourvu que ce ne soit pas un diurétique d'épargne potassique. Après l'adjonction d'un diurétique, il sera peut-être possible de réduire la dose de *CO CILAZAPRIL*.

Chez les patients qui ont un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé (en particulier dans les cas de déplétion sodique ou d'hypovolémie, de décompensation cardiaque ou de sévère hypertension), une chute tensionnelle excessive peut se produire après la première dose. Il est donc recommandé, dans de tels cas, d'amorcer le traitement sous surveillance médicale, à raison de 0,5 mg une fois par jour.

Traitement diurétique concomitant

Le traitement par *CO CILAZAPRIL* doit être instauré avec prudence chez les patients qui prennent des diurétiques, car ces sujets sont habituellement hypovolémiques et donc plus prédisposés à l'hypotension à la suite de l'inhibition de l'ECA. Dans la mesure du possible, il faut arrêter les diurétiques deux ou trois jours avant l'administration de *CO CILAZAPRIL* afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si l'état du patient ne le permet pas, il faut amorcer le traitement par le *CO CILAZAPRIL* à 0,5 mg une fois par jour et surveiller attentivement la tension artérielle après la première dose jusqu'à ce qu'elle se soit stabilisée. La dose doit par la suite être ajustée selon la réponse du patient.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée de *CO CILAZAPRIL* est de 1,25 mg (un demi-comprimé à 2,5 mg) en une seule prise par jour, selon la volémie et l'état général du patient. La dose doit ensuite 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse)

Les schémas posologiques recommandés chez les patients hypertendus sont indiqués au tableau 2.

Tableau 2 – Schéma posologique recommandé pour les patients présentant une hypertension et insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Dose initiale de <i>CO CILAZAPRIL</i>	Dose maximale de <i>CO CILAZAPRIL</i>
> 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	Non recommandé	

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique

Quand l'administration d'un antihypertenseur est nécessaire chez un patient atteint de cirrhose du foie (sans ascite), la dose de cilazapril ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour et une surveillance étroite de la tension artérielle s'impose car une importante chute tensionnelle peut survenir. Le cilazapril n'est pas recommandé en présence de cirrhose avec ascite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance cardiaque congestive

CO Cilazapril 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 surveillance médicale étroite. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par le cilazapril puisque des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale, ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'amorce du traitement doit tenir compte de la prise récente de diurétiques et de la possibilité d'une importante déplétion sodée ou plasmatique. Pour réduire le risque d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, diminuer la dose du diurétique avant d'instaurer le traitement. Il faut également surveiller la kaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On recommande d'amorcer le traitement par *CO CILAZAPRIL* sous surveillance médicale étroite, à la dose unique quotidienne de 0,5 mg une fois par jour. **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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

Il convient de porter 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 tolérabilité 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 quotidienne à 5 mg a entraîné des effets bénéfiques additionnels. On ne possède toutefois que des données limitées sur l'administration quotidienne de 5 mg chez des patients en 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 réduction de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie. On recommande les schémas posologiques suivants :

Tableau 3 – Schéma posologique recommandé en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie

Clairance de la créatinine	Dose initiale de CO CILAZAPRIL	Dose maximale de CO CILAZAPRIL
> 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	Non recommandé	

SURDOSAGE

On possède peu de données concernant le surdosage chez l'humain. Les symptômes liés à une dose excessive d'inhibiteur de l'ECA sont entre autres : hypotension (peut être sévère), choc circulatoire, perturbations électrolytiques, dont hyperkaliémie et hyponatrémie, dysfonction rénale avec acidose métabolique, insuffisance rénale, hyperventilation, tachycardie, palpitations, bradycardie, étourdissements, anxiété et toux.

Le traitement recommandé consiste en une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position de choc. L'administration d'angiotensine II en perfusion ou de catécholamines par voie intraveineuse est également à considérer si ces produits sont accessibles. On peut aussi envisager un traitement spécifique par l'angiotensinamide si le traitement classique s'avère inefficace.

Le traitement par stimulateur cardiaque est indiqué dans les cas de bradycardie réfractaire au traitement. Le contrôle des signes vitaux, des électrolytes sériques et de la créatininémie devra être effectué en continu.

L'hémodialyse élimine le cilazapril et le cilazaprilate de la circulation générale dans une certaine mesure seulement.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le 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.

Le cilazapril 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 de cilazapril, plus de 90 % de l'activité plasmaticque de l'ECA est inhibée. L'activité rénine plasmaticque (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 le cilazapril. 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. Le cilazapril peut, par conséquent, entraver la dégradation de la bradykinine, peptide vasodépresseur. Le rôle de cet effet dans l'activité thérapeutique du cilazapril n'est pas connu.

Pharmacodynamie

Hypertension

L'effet antihypertenseur du cilazapril 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 du cilazapril 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 du cilazapril se maintient durant un traitement à long terme. Aucune hausse rapide de la tension artérielle n'a été observée après le retrait subit du cilazapril.

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

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

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), le cilazapril améliore les conditions de travail du cœur défaillant chez les patients sous diurétiques ou digitaliques, voire les deux. Le cilazapril commence à agir en une à deux heures et exerce son effet maximal de deux à quatre 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 du cilazapril 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 du cilazapril et du cilazaprilate et leur délai de manifestation après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril figurent ci-après :

Tableau 4 – Pharmacocinétique du cilazapril chez des patients de sexe masculin en bonne santé et non fumeurs

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 du 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 l'urine 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 l'urine après l'administration orale de 2,5 mg de cilazapril est de 52,6 %.

La demi-vie après l'administration intraveineuse de 2,5 mg de cilazaprilate est de 0,90 heure pour la période de 1 à 4 heures et de 46,2 heures pour la période de 1 à 7 jours. Ces données laissent supposer 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, 1, 2,5 et 5 mg de cilazapril, la demi-vie du cilazaprilate pendant la phase d'élimination terminale est de 48,9, 39,8, 38,5 et 35,8 heures respectivement.

Après des doses multiples (administration quotidienne de 2,5 mg de cilazapril pendant 8 jours), les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du cilazapril intact après la dernière dose 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 particulières

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).

Gériatrie : 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, et la clairance totale et la clairance rénale y ont été moins élevées (de 20 % et de 28 %, respectivement).

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 rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate, 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.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans un contenant hermétiquement fermé. Garder à l'abri de l'humidité.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite le plus possible. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Utiliser les « circuits de collecte » établis s'il y en a dans la municipalité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

CO Cilazapril est disponible sous forme de :

Comprimé de 1 mg : comprimé jaune, pelliculé, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « CL | 1 » d'un côté et «  » de l'autre.

Comprimé de 2,5 mg : comprimé brun rosâtre, pelliculé, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « CL | 2 » d'un côté et «  » de l'autre.

Comprimé de 5 mg : comprimé brun rougeâtre, pelliculé, ovale, biconvexe, portant les inscriptions « CL | 3 » d'un côté et « S » de l'autre.

Composition

Les comprimés de *CO* Cilazapril contiennent 1,0 mg, 2,5 mg et 5,0 mg de cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril, respectivement. *CO* Cilazapril contient également les ingrédients inactifs suivants :

- amidon de maïs
- hydroxypropylméthylcellulose
- lactose monohydraté
- stéarylfumarate de sodium et
- talc

De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants :

Comprimé de 1 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune.

Comprimé de 2,5 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

Comprimé de 5 mg : alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, PEG 3350 et talc.

Conditionnement

CO Cilazapril est disponible dans des plaquettes alvéolées en aluminium de 10 comprimés et dans des flacons en PEHD de 100 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

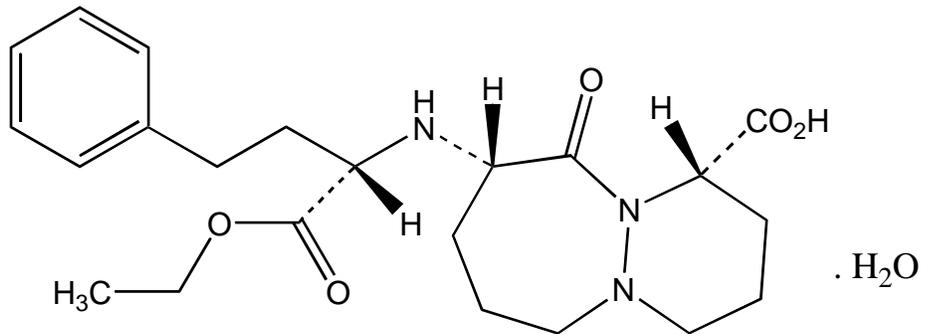
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : monohydrate de cilazapril

Nom chimique : monohydrate de l'acide (1*S*,9*S*)-9-[[1*S*-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-10 oxooctahydro-6*H*-piridazino[1,2-*a*]-diazépine-1-carboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₂H₃₁N₃O₅ • H₂O, 435,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre

Solubilité : Peu soluble dans l'eau, mais facilement soluble dans le méthanol et le dichlorométhane

pKa₁ et pKa₂ : 3,3 et 6,4

pH : 4,9 (suspension à 1 %)

Absorption des UV : Absorption maximale à 208 nm (soluble à 0,002 % dans l'éthanol)

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de bioéquivalence à répartition aléatoire avec permutation croisée portant sur une dose unique, comparant les comprimés de *CO* Cilazapril à 5 mg (comprimés de cilazapril) au produit canadien de référence, les comprimés d’Inhibace® à 5 mg, a été menée auprès de 25 hommes adultes volontaires en santé et à jeun. Un résumé des données de biodisponibilité concernant le cilazapril est présenté dans les tableaux ci-dessous.

Cilazapril (1 x 5 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (c.v. %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance, 90 %
ASC _T (ng*h/ml)	189,319 199,407 (34)	204,526 223,475 (48)	92,56	81,85 – 104,68
ASC _I (ng*h/ml)	191,696 204,479 (33)	206,189 225,164 (48)	92,97	81,69 – 105,81
C _{max} (ng/ml)	127,561 137,672 (38)	139,143 153,272 (45)	91,68	78,73 – 106,76
T _{max} § (h)	0,71 (23)	0,82 (71)		
T _{1/2} € (h)	1,24 (21)	1,21 (25)		

* Comprimés de cilazapril à 5 mg (Cobalt Pharmaceuticals Inc., Canada)

† Comprimés d’Inhibace® à 5 mg (Hoffmann-La Roche Ltée, Canada)

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (c.v. %)

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (c.v. %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 μ M) 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 réduire de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine *in vivo* sont résumées au tableau 5:

Tableau 5		
DE₅₀ pour le cilazapril et/ou le cilazaprilate		
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 μ mol/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,06 μ mol/kg par voie intraveineuse
Rats présentant une hypertension rénale selon 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 μ mol/kg) par voie intraveineuse	--

Chez les rats SHR anesthésiés, l'administration de 0,06 μ mol/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 liées à 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 présentant 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 présentant 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 minimes.

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 liées à 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 associées au médicament se limite en grande partie aux organes d'excrétion, mais tous les principaux tissus sont exposés, y compris les fœtus 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

Tableau 6 : 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 – < 5 000
	M + F	intrapéritonéale	830
Singe	M + F	orale	> 4 000 – < 5 000

Les principaux signes de toxicité sont : ataxie, diminution de la motricité, diarrhée, dépression respiratoire, tremblements, horripilation, prostration, apparence cyphotique, ptyalisme, vomissements et coloration du pelage facial.

Tableau 7 : Toxicité chronique

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 : enflement 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	<p>Tous les groupes : salivation; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité (mâles).</p> <p>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 épaissement de la paroi des artérioles glomérulaires afférentes du rein (mâles) (1/10 à 125 mg/kg/jour, 6/10 à 625 mg/kg/jour).</p> <p>625 mg/kg/jour : hausse des valeurs de l'azote uréique sanguin (1,5x) (mâles); diminution du nombre de CNMO¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).</p>
Singe ouistiti (3/6M + 3F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	<p>15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'Hb et de l'hématocrite.</p> <p>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.</p>
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 liée à la dose (mâles seulement à 50 mg/kg/jour); hausse des taux d'azote uréique dans le sang (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 liée 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	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). 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.
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	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). 12 et 50 mg/kg/jour : hypertrophie des artéioles glomérulaires afférentes du rein (13 semaines). 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 minime des tubules rénaux (2 animaux à la semaine 13). Sclérose (2 animaux à la semaine 26).
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	200 mg/kg/jour : diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids (femelles). 15 mg/kg/jour : deux morts (non liées au traitement) par suite d'hypertrophie mineure des artéioles glomérulaires (13 et 26 semaines). 50 mg/kg/jour : six morts (deux non liées 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 à la semaine 13 à 100 mg/kg) (4/10 à la semaine 26).

Espèce (Nbre/groupe)	Durée de l'étude	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Observations
Singe babouin (7M + 7F)	52 semaines	0; 0,5; 4; 40	orale	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). 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.
Rat (35M + 35F)	78 semaines	0; 0,5; 4; 40	orale	Tous les groupes : légères diminutions du gain de poids corporel. 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). 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 à la semaine 76); 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 épaissement 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.

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse.

Tableau 8 : Reproduction et tératologie

Espèce (Nbre/groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Effets
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 nauséux après la prise du médicament (liés 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 bassin du rein. Réduction du nombre de fœtus 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, fœtal ou postnatal. 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. Génération F ₁ à 400 mg/kg/jour : légère augmentation de l'incidence d'excavation rénale.
Fertilité et rendement reproductif général				
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	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 fœtus) et des côtes (2/8). 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 fœtus); humérus (2/8), partie distale de la queue (4/8) et prépuce non visible (2/8) – non liées au traitement. 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 liées au traitement). Variations de la queue et de l'humérus (1/5 fœtus) - non liées au traitement.
Toxicité périnatale et postnatale				
Rat Charles River	0, 1, 7, 50	orale	Du 15 ^e jour de la	Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18 ^e jour après

Espèce (Nbre/groupe)	Dose administrée (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée du traitement	Effets
[CD CrI:CD (SD) BR] (25 ou 30F)			gestation au 21 ^e jour après la mise bas	l'accouplement ou entre les 4 ^e et 16 ^e jours de la lactation (dus 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 artéριοles 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 tests suivants effectués 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), test de synthèse d'ADN non programmée (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), test sur les aberrations chromosomiques avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 3 500 µg/ml) ou test *in vivo* de formation de micronoyaux chez la souris (2,0 g/kg).

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Francis RJ, *et al.* Pharmacokinetics of the converting enzyme inhibitor cilazapril in normal volunteers and the relationship to enzyme inhibition: development of a mathematical model. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9:32-8.
3. 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.
4. Nussberger J, *et al.* Repeated administration of the converting enzyme inhibitor cilazapril to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987; 9:39-44.
5. 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.
6. 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.
7. 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; 1:269-273.
8. 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; 1:230-232.
9. 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; 44:173-178.
10. Lacourciere Yves, *et al.* Antihypertensive effects of cilazapril, 2.5 and 5 mg, once daily versus placebo on ambulatory blood pressure following single- and repeat-dose administration. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991; 18(2):219-223.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Tunon-de-Lara JM, *et al.* ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet.* 1992; 340:908.
15. Corder CN, *et al.* Effect of cilazapril on exercise tolerance in congestive heart failure. *Pharmacology.* 1993; 46(3):148-154.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Kiowski W, *et al.* Cilazapril in congestive heart failure. A pilot study. *Drugs* 1991; S41(1): 54-61.
20. Kiowski W, *et al.* Coronary vasodilatation 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.
21. Rosenenthal E, *et al.* A pharmacokinetic study of cilazapril in patients with congestive heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 27(S2):267S-273S.
22. 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.
23. Product Monograph for Inhibace[®] (cilazapril) Tablets, 1.0, 2.5 and 5.0 mg. Hoffman-La Roche Limited, Mississauga, Canada. Date of Revision: September 26, 2013 (Control No. 166442).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr *CO* Cilazapril

cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de *CO* CILAZAPRIL et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur *CO* CILAZAPRIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

À SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

CO CILAZAPRIL est utilisé pour traiter :

- L'hypertension (augmentation de la pression sanguine) essentielle légère ou modérée. On ne sait pas ce qui cause l'hypertension essentielle.
- L'insuffisance cardiaque (incapacité du cœur de pomper suffisamment de sang pour satisfaire aux besoins de l'organisme).

Effets de ce médicament

CO CILAZAPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA car le nom de leur ingrédient médicinal se termine en « **PRIL** ».

CO CILAZAPRIL fait baisser la tension artérielle en dilatant et élargissant les vaisseaux sanguins. Il réduit également l'effort que doit fournir votre cœur pour pomper le sang dans tout l'organisme si vous souffrez d'insuffisance cardiaque chronique.

Ce médicament ne guérit pas votre maladie mais il aide à la contrôler. C'est pourquoi il est important de continuer à le prendre régulièrement même si vous vous sentez bien.

Circonstances où le médicament est déconseillé

Ne prenez pas *CO* CILAZAPRIL dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'ECA, dont le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril. Si vous êtes allergique au cilazapril ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il renferme.
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) – enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler – à un inhibiteur de l'ECA ou inexplicite; si c'est le cas, ne manquez pas d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous avez reçu le diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique qui se transmet des parents aux descendants; cette maladie peut être déclenchée entre autres par une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire.

- Si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse; la prise d' *CO* CILAZAPRIL durant la grossesse peut faire du tort à votre bébé et même causer sa mort.
- Si vous allaitez; *CO* CILAZAPRIL passe dans le lait humain.
- Si vous avez une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale (ascite).
- Vous prenez déjà un antihypertenseur qui contient de l'aliskiren (comme Rasilez) et vous souffrez de diabète ou de maladie rénale.

Ingrédient médicinal

Ce médicament contient du cilazapril, un ingrédient médicinal qui fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de l'ECA.

Ingrédients non médicinaux importants

Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, stéarylfumarate de sodium et talc. De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants : Comprimé de 1 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune.

Comprimé de 2,5 mg : alcool polyvinylique, PEG 3350, dioxyde de titane, talc, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

Comprimé de 5 mg : alcool polyvinylique, oxyde de fer rouge, PEG 3350 et talc.

CO CILAZAPRIL contient du lactose, qui est un sucre. Si vous avez une intolérance au lactose, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Présentation

CO CILAZAPRIL est offert en comprimés de 1 mg, de 2,5 mg et de 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Grossesse

***CO* CILAZAPRIL est contre-indiqué durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez *CO* CILAZAPRIL, cessez de le prendre et communiquez sans délai avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.**

AVANT de commencer à prendre *CO* CILAZAPRIL, avisez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous avez le diabète, une maladie du foie ou des reins ou êtes sous dialyse.
- Si vous avez récemment eu des vomissements ou la diarrhée.
- Si vous suivez un régime hyposodique (faible en sel).
- Si vous envisagez d'entreprendre un traitement de désensibilisation (afin de réduire vos allergies aux piqûres d'abeilles ou de guêpes).

- Si vous prévoyez subir une intervention chirurgicale (y compris dentaire); certains anesthésiques réduisent la tension artérielle et celle-ci peut devenir trop basse.
- Si vous avez une accumulation de liquide dans votre abdomen (ascite).
- Si vous avez une collagénose vasculaire (maladie du collagène où le système immunitaire attaque le tissu conjonctif; les symptômes varient mais sont entre autres : mal de dos, douleur thoracique, essoufflement, fatigue, faiblesse, fièvre, douleur et gonflement des articulations, éruptions cutanées).
- Si vous subissez une aphérese des LDL par sulfate de dextran (pour réduire le taux de cholestérol-LDL).
- Si vous avez moins de 18 ans.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskiren, comme Rasilez, pour réduire la tension artérielle. L'association avec *CO CILAZAPRIL* n'est pas recommandée.
- Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les ARA sont reconnaissables au fait que leur ingrédient médicinal finit par « **SARTAN** ».

Si une de ces situations s'applique à vous, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre *CO CILAZAPRIL*.

L'emploi d' *CO CILAZAPRIL* chez les enfants est déconseillé.

Allaitement

Si vous allaitez ou êtes sur le point d'allaiter, dites-le à votre médecin. *CO CILAZAPRIL* est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent leur enfant; votre médecin pourra choisir un autre traitement si vous désirez allaiter.

Conduite automobile et opération de machines

Il est possible que vous ayez des étourdissements pendant que vous prenez *CO CILAZAPRIL*, surtout en début de traitement. Si c'est le cas, évitez de conduire et d'utiliser des outils ou des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, y compris les produits en vente libre ou à base de plantes. *CO CILAZAPRIL* peut modifier l'action de certains médicaments et certains médicaments altèrent la façon dont *CO CILAZAPRIL* agit.

Médicaments qui peuvent interagir avec *CO CILAZAPRIL* :

- antihypertenseurs, dont les diurétiques; les médicaments à base d'aliskiren (p. ex., Rasilez) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA)
- allopurinol (traitement de la goutte)
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine, l'indométhacine et l'ibuprofène, pour soulager la douleur et l'inflammation

- digoxine
- insuline et autres antidiabétiques
- lithium (antidépresseur)
- stéroïdes (hydrocortisone, prednisolone, dexaméthasone) ou autres agents qui suppriment le système immunitaire.
- suppléments de potassium (y compris succédanés du sel) ou diurétiques d'épargne potassique
- antagonistes de l'aldostérone
- sympathomimétiques (substances qui reproduisent les effets de la stimulation du système nerveux sympathique)
- anesthésiques, narcotiques
- antidépresseurs tricycliques, antipsychotiques
- sels d'or (traitement de la polyarthrite rhumatoïde)

Interactions avec les aliments solides ou liquides

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez des suppléments diététiques qui renferment du potassium.

USAGE APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Prenez *CO CILAZAPRIL* exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Il est recommandé de prendre votre dose à peu près à la même heure tous les jours.

Dose habituelle pour adultes

Prenez la quantité recommandée par votre médecin. Si vous avez des questions, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Surdosage

En cas surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Une dose excessive d'*CO CILAZAPRIL* peut provoquer les symptômes suivants : sensation d'étourdissement ou de tête légère, respiration superficielle, peau froide et moite, incapacité de bouger ou de parler, ralentissement de la fréquence cardiaque.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, attendez le moment de prendre la prochaine.

Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

- **Fréquents** : étourdissements, toux, nausées, fatigue, maux de tête, somnolence, faiblesse, éruptions cutanées, douleur abdominale.

- **Peu fréquents** : rhinite (écoulement nasal, congestion nasale, éternuements), bouche sèche ou enflée, manque d'appétit, dysgueusie (altération du goût), diarrhée et vomissements, crampes musculaires ou douleur aux muscles ou aux articulations, impuissance, transpiration profuse, bouffées vasomotrices, troubles du sommeil.
- **Rares** : pneumopathie interstitielle (groupe de maladies des poumons touchant le tissu et l'espace autour des alvéoles pulmonaires), fourmillement ou engourdissement des mains ou des pieds, respiration sifflante, sinusite (sensation d'oppression ou douleur pulsative derrière le nez, les joues et les yeux), douleur à la langue, hypersensibilité à la lumière, chute de cheveux (qui peut être temporaire), décollement de l'ongle du lit unguéal, gynécomastie (développement exagéré des glandes mammaires chez l'homme).

Consultez votre médecin, un membre du personnel infirmier ou votre pharmacien si un de ces effets secondaires vous incommodent fortement.

CO CILAZAPRIL peut modifier les valeurs de votre bilan sanguin. Votre médecin décidera à quel moment faire des analyses de sang et interprétera les résultats

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent (moins de 1 personne sur 10)	Hypotension : sensation de tête légère, évanouissement, transpiration profuse, déshydratation, vomissements ou diarrhée – peuvent causer une baisse de pression		✓	✓ (si vous vous évanouissez)
	Hyperkaliémie (hausse du taux de potassium dans le sang) : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et obtenez
Peu fréquent (moins de 1 personne sur 100)	Réactions allergiques graves (anaphylaxie) : éruptions, urticaire, enflure des ganglions lymphatiques – pouvant évoquer une réaction d'hypersensibilité – enflure (visage, lèvres, langue ou gorge), difficulté à avaler ou à respirer (oedème de Quincke), y compris signes et symptômes de douleur abdominale, nausées, vomissements			✓
	Déséquilibre électrolytique : fatigue, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier			✓
	Accélération du rythme cardiaque			✓
	Douleur à la poitrine			✓
	Troubles respiratoires (essoufflement, oppression thoracique)			✓
Éruptions (qui peuvent être sérieuses)			✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et obtenez
Rares (moins de 1 personne sur 1000)	Bilan sanguin indiquant une baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes (anémie, neutropénie, agranulocytose et thrombopénie), ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse, infections (mal de gorge, fièvre), courbatures, symptômes pseudogrippaux		✓	
	Ischémie cérébrale, attaque ischémique transitoire, accident ischémique cérébral (possibles advenant une hypotension)		✓	
	Infarctus du myocarde (peut être secondaire à une hypotension)		✓	
	Pouls irrégulier		✓	
	Trouble ressemblant au lupus érythémateux aigu disséminé		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet secondaire		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et obtenez
Trouble hépatique : symptômes pseudoviraux. Altération du fonctionnement du foie (mise en évidence par les analyses de sang et d'urine), jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, hépatite (inflammation du foie) ou dommage au foie			✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas), se traduisant par une intense douleur à l'estomac qui se propage au dos			✓	
Trouble rénal : altération du fonctionnement des reins (mise en évidence par les analyses de sang et d'urine), mictions fréquentes, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue			✓	
Réactions cutanées graves (ampoules, desquamation de la peau)			✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez CO CILAZAPRIL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.
Protéger de l'humidité. Garder le contenant bien fermé.
Garder hors de la portée des enfants.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments inutilisés ou périmés de façon écologique.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable associée à l'usage de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'une des méthodes suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada

Vigilance et en le faisant parvenir :

- par télécopieur (1-866-678-6789) ou
- par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et la marche à suivre pour signaler les réactions indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Si vous avez besoin d'information sur la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMPLÉMENT D' INFORMATION

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Cobalt Pharmaceuticals Inc. au 1-866-254-6111.

Ce feuillet a été préparé par :

Cobalt Pharmaceuticals Inc.
6500, Kitimat Road
Mississauga (Ontario) L5N 2B8
Canada

Date de révision: le 29 janvier 2014.