

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-CILAZAPRIL

(comprimés de cilazapril monohydraté)

1 mg, 2,5 mg et 5 mg

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 20 janvier 2016

N° de contrôle de la présentation: 190988

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	27
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
STABILITÉ ET CONSERVATION	32
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	32
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	38
RÉFÉRENCES	53
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	55

Pr **TEVA-CILAZAPRIL**

comprimés de cilazapril monohydraté

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 1 mg, à 2,5 mg et à 5 mg	<p>Comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 1 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, polysorbate, stéarylfumarate de sodium et talc.</p> <p>Comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 2,5 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium et talc.</p> <p>Comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 5 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycérol, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarylfumarate de sodium, talc, triacétate.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CILAZAPRIL (cilazapril) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle d'intensité légère à modérée. TEVA-CILAZAPRIL peut être administré seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. TEVA-CILAZAPRIL est également indiqué comme traitement d'appoint aux digitaliques et/ou aux diurétiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Le risque d'œdème de Quincke doit être envisagé lors d'un traitement par TEVA-CILAZAPRIL (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypertension

TEVA-CILAZAPRIL est habituellement indiqué chez les patients pour qui le traitement par un diurétique ou un bêtabloquant s'est révélé inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

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

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril chez les patients atteints d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été établies; l'administration de ce médicament n'est donc pas recommandée chez ce type de patients.

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

Insuffisance cardiaque congestive

TEVA-CILAZAPRIL est indiqué comme traitement d'appoint de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients qui n'ont pas répondu adéquatement à l'administration de digitaliques et/ou de diurétiques. 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 TEVA-CILAZAPRIL doit être amorcé sous étroite surveillance médicale chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Personnes âgées :

Bien que l'expérience clinique n'ait décelé aucune différence quant à la réponse chez les sujets âgés et les plus jeunes, on ne peut éliminer la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés. Chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, la dose initiale recommandée de 0,5 mg de cilazapril doit être absolument respectée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CILAZAPRIL chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament chez cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-CILAZAPRIL (cilazapril) est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Patients hypersensibles à ce médicament, à ses ingrédients ou à d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA);
- Patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke liés à un traitement antérieur par un inhibiteur de l'ECA, ou qui sont atteints d'œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique;
- Patients atteints d'une ascite;

- Patientes enceintes ou qui allaitent (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Mises en garde et précautions importantes *et* Populations particulières, Grossesse *et* Allaitement);
- Utilisation concomitante de médicaments à base d'aliskirène chez les patients atteints de diabète (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) (*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 ARA, les inhibiteurs de l'ECA ou les médicaments à base d'aliskirène).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

TEVA-CILAZAPRIL est contre-indiqué durant la grossesse (*voir* CONTRE-INDICATIONS). L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse peut causer des lésions au fœtus, voire son décès. Il faut avertir les femmes enceintes de ne pas prendre TEVA-CILAZAPRIL compte tenu de ses effets potentiellement nocifs sur le fœtus. Chez les patientes qui planifient une grossesse, on remplacera TEVA-CILAZAPRIL par un autre antihypertenseur dont l'innocuité a été établie durant la grossesse. Lorsqu'une grossesse est confirmée, il faut interrompre l'administration de TEVA-CILAZAPRIL le plus tôt possible et, au besoin, instaurer un autre traitement (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil cardiovasculaire

Œdème de Quincke

On a signalé des cas d'œdème de Quincke chez des patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, y compris le cilazapril. L'incidence d'œdème de Quincke en lien avec la prise d'inhibiteurs de l'ECA serait de 0,1 à 0,5 %. Lorsqu'il est causé par un inhibiteur de l'ECA, l'œdème de Quincke 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 et/ou à un état de choc peut se révéler mortel. En cas d'œdème de Quincke, l'administration de TEVA-CILAZAPRIL doit être interrompue immédiatement et un traitement approprié doit être amorcé dans les plus brefs délais. Une variante de l'œdème de Quincke est l'œdème intestinal, qui a tendance à survenir dans les 24 à 48 heures suivant l'instauration du traitement.

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

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) ou des inhibiteurs du dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke. La prudence s'impose lors de l'administration d'inhibiteurs de mTOR ou d'inhibiteurs du DPP-IV en concomitance avec des inhibiteurs de l'ECA (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Sténose aortique ou myocardiopathie obstructive

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, TEVA-CILAZAPRIL doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie obstructive (p. ex. rétrécissement mitral, sténose aortique, myocardiopathie obstructive). Étant donné que le débit cardiaque ne peut augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, le risque d'hypotension grave est élevé.

Il est possible, sur le plan théorique du moins, que l'administration de vasodilatateurs diminue l'irrigation coronarienne, en particulier chez les patients atteints de sténose aortique, car ces agents n'entraînent pas de réduction très importante de la postcharge.

Hypotension

Comme les autres inhibiteurs de l'ECA, TEVA-CILAZAPRIL peut entraîner une hypotension grave, particulièrement au début du traitement, le plus souvent après la première dose ou après une augmentation 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, d'une diarrhée ou de vomissements. Ces troubles peuvent coexister, en particulier dans les cas d'insuffisance cardiaque grave.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, notamment ceux qui reçoivent un traitement énergique par des diurétiques de l'anse, peuvent présenter une hypotension excessive en réponse aux inhibiteurs de l'ECA. Étant donné le risque d'une chute de la tension artérielle chez ces patients, le traitement ne doit être amorcé que sous étroite surveillance médicale. Ces patients doivent être suivis rigoureusement pendant les 2 premières semaines de traitement et chaque fois que la dose de TEVA-CILAZAPRIL et/ou de diurétique est augmentée. Les mêmes mesures de précaution s'imposent chez les patients atteints d'ischémie cardiaque ou de troubles vasculaires cérébraux chez qui une chute excessive de la tension artérielle 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 et à faible dose, et celle-ci doit être augmentée graduellement et soigneusement. Dans la mesure du possible, on cessera temporairement l'administration du diurétique.

Les mêmes précautions s'imposent en ce qui concerne les patients présentant une angine de poitrine ou une maladie cérébrovasculaire, chez qui une hypotension peut causer une ischémie myocardique ou cérébrale.

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

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 doit réduire la dose ou interrompre le traitement si l'hypotension persiste.

Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA)

Certaines données montrent que l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), tel que TEVA-CILAZAPRIL, ou d'une antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et d'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'AVC, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou 2) ou d'insuffisance rénale modérée ou grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation de TEVA-CILAZAPRIL en association avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (*voir* CONTRE-INDICATIONS). En outre, l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA, y compris TEVA-CILAZAPRIL, et d'autres agents inhibant le SRA, comme les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène, 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.

Oreilles/nez/gorge

Toux

On a signalé une toux sèche persistante qui ne disparaît, en général, qu'après la diminution de la posologie de cilazapril ou l'arrêt du traitement.

Cette possibilité devra être envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel de la toux.

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut accentuer les effets hypoglycémiant des hypoglycémiant oraux ou de l'insuline chez les diabétiques, particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une surveillance rigoureuse de la glycémie s'impose quand on instaure un traitement par 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 patients de race noire sont également plus à risque d'œdème de Quincke.

Hématologie

Neutropénie/Agranulocytose

Une agranulocytose et une dépression médullaire osseuse sont survenues à la suite d'un traitement par des inhibiteurs de l'ECA. On a signalé, en de rares occasions, des cas de leucopénie et de neutropénie chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA.

Il convient d'envisager la surveillance périodique du nombre de globules blancs chez les patients présentant 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

Altération de la fonction hépatique

Une hépatite (hépatocellulaire et/ou cholestatique), un ictère et une élévation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine sérique sont survenus durant un traitement par le cilazapril chez des patients présentant ou non une anomalie préexistante de la fonction hépatique. Dans la plupart des cas, ces troubles se sont résorbés dès l'arrêt du médicament.

Des cas de dysfonction hépatique (hausse des transaminases, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et 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.

Aucune étude adéquate n'a été menée chez des patients atteints de cirrhose et/ou de dysfonction hépatique. Le cilazapril doit être administré avec prudence en présence d'anomalies hépatiques préexistantes; il convient alors d'effectuer une série d'épreuves initiales de la fonction hépatique avant l'administration du médicament et de surveiller minutieusement, par la suite, la réponse du patient et les effets métaboliques du médicament.

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 débutant par un ictère cholestatique et évoluant par la suite en une nécrose hépatique fulminante et parfois mortelle. On ignore le mécanisme à l'origine de ce syndrome.

Hyperkaliémie

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer une hyperkaliémie, étant donné qu'ils inhibent la libération d'aldostérone. Cet effet est habituellement négligeable lorsque la fonction rénale est normale, mais une hyperkaliémie peut se produire chez les sujets qui présentent une 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. Les diurétiques d'épargne potassique doivent être utilisés avec précaution chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA; il faut également surveiller leur kaliémie et leur fonction rénale.

Au cours des essais cliniques, une hyperkaliémie (de plus de 5,5 mEq/L) a été observée chez environ 0,7 % des patients hypertendus et 0,8 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive recevant du cilazapril. Dans la plupart des cas, il s'agissait de hausses isolées de la kaliémie qui sont revenues à la normale malgré la poursuite du traitement, mais dans un cas, le patient a interrompu le traitement. Parmi les facteurs de risque d'hyperkaliémie, on compte l'insuffisance rénale, le diabète et l'usage concomitant d'agents pour le traitement de l'hypokaliémie (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES *et* EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction immunitaire

Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane

Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés au moyen de membranes à perméabilité élevée (p. ex. en polyacrylonitrile [PAN]) et traités en même temps par un inhibiteur de l'ECA. La dialyse doit être interrompue immédiatement en cas d'apparition de symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensations de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension grave. L'administration d'antihistaminiques ne permettra pas de soulager ces symptômes. Chez ces patients, il convient plutôt d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des lipoprotéines de faible densité (LDL)

Quoique rarement, des patients sous inhibiteurs de l'ECA ont présenté des réactions anaphylactoïdes menaçant le pronostic vital lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) par sulfate de dextran. Ces réactions peuvent être évitées par l'interruption temporaire du traitement par un inhibiteur de l'ECA avant chaque aphérèse.

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

On a signalé des cas de patients ayant présenté des réactions anaphylactoïdes prolongées menaçant le pronostic vital pendant qu'ils prenaient des inhibiteurs de l'ECA durant un traitement de désensibilisation par du venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes). Chez ces patients, ces réactions ont été évitées par l'arrêt temporaire des inhibiteurs de l'ECA pendant au moins 24 heures. Elles sont cependant réapparues lors d'une réexposition par inadvertance.

Il faut interrompre le traitement par le cilazapril avant le début du traitement de désensibilisation et ne pas le remplacer par un bêtabloquant.

Considérations périopératoires

Intervention chirurgicale/anesthésie

Chez les patients soumis à une chirurgie lourde ou à une anesthésie par des agents entraînant une hypotension, le cilazapril inhibe la formation d'angiotensine II consécutive à la libération compensatrice de rénine. Cela peut occasionner une hypotension artérielle que l'on peut corriger par une augmentation du volume sanguin total.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Consécutivement à l'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone, des modifications de la fonction rénale ont été observées chez des personnes vulnérables. Lorsque la fonction rénale pouvait dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme en cas de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale d'un rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, en de rares occasions, à une insuffisance rénale aiguë et/ou au décès. Chez les patients vulnérables, l'usage concomitant 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 de TEVA-CILAZAPRIL ou du diurétique, des cas de dysfonction rénale grave ont été signalés, ainsi que de rares cas d'insuffisance rénale aiguë. Chez les patients vulnérables, l'usage concomitant d'un diurétique peut accroître ce risque.

Il faut faire preuve de prudence quand on administre du cilazapril à des patients qui présentent un rétrécissement des artères rénales, car ces derniers sont exposés à un risque accru de dysfonction rénale, y compris d'insuffisance rénale aiguë.

L'administration de TEVA-CILAZAPRIL (cilazapril) doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

Il peut être nécessaire, selon leur clairance de la créatinine, de réduire la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale).

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA – y compris TEVA-CILAZAPRIL – ou d'ARA en concomitance avec des médicaments à base d'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (*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'aliskirène).

Sensibilité et résistance

Intolérance au lactose

Les comprimés TEVA-CILAZAPRIL contiennent du monohydrate de lactose. Par conséquent, il ne faut pas prendre ce médicament en cas d'intolérance héréditaire au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Populations particulières

Grossesse

L'administration d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse peut causer une morbidité fœtale et néonatale. L'emploi du cilazapril est contre-indiqué durant la grossesse. Il faut avertir les femmes enceintes de ne pas prendre TEVA-CILAZAPRIL compte tenu des dangers éventuels pour le fœtus. (*voir* CONTRE-INDICATIONS). Chez les patientes qui planifient une grossesse, on

remplacera TEVA-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, instaurer un autre traitement.

L'exposition fœtale aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse a été 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). Des cas d'oligoamnios probablement dus à une diminution de la fonction rénale du fœtus ont également été signalés, lesquels étaient accompagnés de contracture des membres, de déformation craniofaciale et d'hypoplasie pulmonaire. Si le fœtus a été exposé à un inhibiteur de l'ECA 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 pendant sa grossesse et rechercher les signes d'hypotension.

Les nourrissons ayant été exposés *in utero* à des inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe d'hypotension, d'oligurie et d'hyperkaliémie. En présence d'oligurie, il faut prendre soin de maintenir la tension artérielle et l'irrigation sanguine rénale. Une exsanguinotransfusion ou une dialyse peuvent s'imposer comme moyen de corriger l'hypotension et/ou de compenser l'insuffisance rénale, mais les quelques fois où l'on a utilisé ces techniques, aucun bienfait clinique majeur n'a été retiré.

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

Données chez l'animal : Au cours des études de fertilité et de reproduction générale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour de cilazapril a entraîné une plus grande fréquence de nidations infructueuses, un nombre moindre de fœtus viables, une progéniture de plus petite taille et la dilatation du bassin du rein chez les petits. Aucun effet tératogène ni aucun effet indésirable sur le développement postnatal des petits n'ont été observés chez le rat et le macaque de Buffon durant les épreuves d'embryotoxicité. On a cependant observé la formation de cavernes au niveau rénal chez la progéniture des rates ayant reçu une dose de 400 mg/kg/jour. Au cours des études de toxicité périnatale et postnatale menées chez le rat, l'administration de 50 mg/kg/jour a entraîné une plus grande mortalité chez les petits, une progéniture de plus petite taille et un retard du déroulement du pavillon de l'oreille. Une émission de radioactivité a été détectée chez les fœtus de souris, de rates et de singes gravides à qui on avait administré du ¹⁴C-cilazapril.

Allaitement

Des études menées chez l'animal ont révélé 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. TEVA-CILAZAPRIL ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent (*voir* CONTRE-INDICATIONS); il faut privilégier d'autres traitements dotés d'un meilleur profil d'innocuité durant l'allaitement.

Enfants :

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril chez l'enfant n'ont pas été établies. On ne recommande donc pas l'utilisation de ce médicament chez cette population de patients.

Personnes âgées :

Bien que l'expérience clinique n'ait décelé aucune différence quant à la réponse chez les sujets âgés et les plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés. Chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, la prise de la dose initiale recommandée de 0,5 mg de cilazapril doit absolument être respectée (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypotension, *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent signalés durant un traitement par le cilazapril pour traiter 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 prenant du cilazapril.

Les effets indésirables le plus fréquemment associés à la prise d'inhibiteurs de l'ECA étaient la toux, l'éruption cutanée 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 sous inhibiteurs de l'ECA ressentent 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 une augmentation de la dose, en particulier chez les patients à risque (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une dysfonction rénale et une insuffisance rénale aiguë sont plus susceptibles de se produire chez les sujets qui présentent une insuffisance cardiaque grave, une sténose des artères rénales, un trouble rénal préexistant ou une hypovolémie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les rares cas d'ischémie cérébrale, d'accès ischémique transitoire et d'accident ischémique cérébral associés à la prise d'inhibiteurs de l'ECA pourraient être attribuables à l'hypotension chez les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire sous-jacente. De même, l'ischémie myocardique pourrait être reliée à l'hypotension chez les patients atteints d'une cardiopathie ischémique sous-jacente.

La céphalée 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.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'innocuité du cilazapril a été évaluée chez 5450 patients traités en raison d'une hypertension essentielle et chez 1106 patients traités en raison d'insuffisance cardiaque congestive.

Parmi ces patients, 2586 qui étaient hypertendus et 900 qui étaient atteints d'insuffisance cardiaque congestive ont reçu du cilazapril au cours d'essais cliniques contrôlés. L'innocuité à long terme du cilazapril a été évaluée chez 798 patients hypertendus et 264 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités pendant 1 an ou plus.

Les effets indésirables les plus graves signalés chez les 5450 patients hypertendus traités par le cilazapril incluaient les réactions suivantes : œdème de Quincke/œdème du visage (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 vasculaire cérébral (0,04%), insuffisance rénale (0,09 %) et purpura thrombocytopénique (0,02 %).

Chez les 1106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par le cilazapril, les réactions indésirables les plus graves ont été l'hypotension posturale (1,6 %), l'hypotension symptomatique (1,2 %), l'infarctus du myocarde (0,3 %), l'insuffisance rénale (0,1 %) et le choc cardiogénique (1 patient) (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension*).

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

dose unique de 2,5 mg de cilazapril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

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

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

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques contrôlés (fréquence > 1 % et plus élevée que chez les patients sous placebo) sont présentés au tableau I.

Tableau I		
Effets indésirables les plus fréquents dans les essais cliniques contrôlés (fréquence \geq 1% et plus élevée que dans le groupe placebo)		
	Hypertension n = 2586	Insuffisance cardiaque congestive n = 900
céphalée	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 %

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les autres effets indésirables survenus chez moins de 1 % des 5450 patients hypertendus et des 1106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par le cilazapril ont été les suivants :

Appareil cardiovasculaire : Douleur thoracique, angine de poitrine, tachycardie, fibrillation auriculaire, arythmies, bouffées vasomotrices.

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

Appareil urinaire : Pollakiurie, polyurie, dysurie, urémie, douleur rénale.

Effets hématologiques : Épistaxis, anémie, purpura.

Appareil digestif : Dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, vomissements, flatulence, saignements gastro-intestinaux, hémorragie rectale, anorexie.

Réactions dermatologiques/allergiques : Éruptions cutanées (y compris éruption maculopapuleuse, éruption cutanée érythémateuse), dermatite, prurit, urticaire, œdème de Quincke (y compris l'œdème du visage).

Système nerveux : Transpiration accrue, paresthésie, hypoesthésie, impuissance, diminution de la libido, dépression, anxiété, sécheresse de la bouche, vertiges, migraine, tremblements, dysphonie, ataxie, confusion, somnolence, insomnie, nervosité.

Appareil locomoteur : Myalgie, crampes aux jambes, arthralgie.

Sens spéciaux : Acouphène, vision anormale, photophobie, conjonctivite, dysgueusie.

Appareil respiratoire : Rhinite, sinusite, pharyngite, bronchite, infection des voies respiratoires, dyspnée, bronchospasme.

D'après la base de données sur les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, la fréquence globale de dyspnée était de 3,1 %. La dyspnée était cependant moins fréquente après l'administration du cilazapril qu'après celle d'un placebo.

Métabolisme : Goutte.

Organisme entier : Malaise, bouffées de chaleur, douleur, œdème, frissons.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Hématologie :

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

Leucopénie et neutropénie : On a observé une leucopénie et une neutropénie chez respectivement 0,2 % (10/3580) et 0,4 % (22/5720) des patients hypertendus et 0 % (0/1163) et 0,6 % (7/1163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il s'agissait le plus souvent de manifestations isolées et passagères; dans un cas, la survenue de deux anomalies successives n'a pas été accompagnée de symptômes cliniques.

Exploration fonctionnelle hépatique :

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

anomalies étaient passagères (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, Altération de la fonction hépatique).

Fonction rénale :

Des anomalies pertinentes sur le plan clinique dans les résultats des tests de la fonction rénale (azote uréique du sang ou taux de créatinine sérique) sont survenues chez 0,6 %, ou moins, des patients hypertendus et chez respectivement 2,6 % et 0,9 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Hyperkaliémie : (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Créatininémie : Des valeurs de créatinine sérique > 2 mg/dL ont été observées chez 1,3 % (44/3468) des patients hypertendus. Les deux tiers de ces patients présentaient une insuffisance rénale au début de l'étude. De même, des valeurs de créatinine sérique > 2,8 mg/dL ont été signalées chez 0,4 % (5/1163) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Quatre de ces cinq patients présentaient une anomalie des valeurs de créatinine sérique au début de l'étude.

Protéinurie : ($\geq 2+$ au moyen du bâtonnet réactif ou élimination ≥ 1 g/24 h) : Une protéinurie considérée peu probablement, possiblement ou probablement liée au traitement a été signalée chez 0,5 % (17/3421) des patients hypertendus. Cinq patients souffraient d'une dysfonction rénale avant l'administration du médicament à l'étude. Parmi les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, 1,4 % (16/1106) ont présenté une protéinurie susceptible d'être pertinente d'un point de vue clinique.

Autre : Une hyperglycémie considérée peu probablement, possiblement ou probablement liée au traitement a été signalée chez 0,2 % (2/1106) des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

TEVA-CILAZAPRIL est généralement bien toléré. Dans la plupart des cas, les effets secondaires sont passagers, d'intensité légère ou modérée, 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 ci-dessous ont été associés à l'utilisation du cilazapril et d'autres inhibiteurs de l'ECA.

Catégories de fréquence :

Très fréquents $\geq 1/10$

Fréquents $\geq 1/100$ et $< 1/10$

Peu fréquents $\geq 1/1000$ et $< 1/100$

Rares $< 1/1000$

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

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

Rares : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie.

Troubles cardiaques

Une hypotension marquée peut survenir au début d'un 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

Fréquents : étourdissements.

Peu fréquent : hypotension (parfois grave, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux (parfois grave).

Troubles gastro-intestinaux

Comme dans le cas d'autres inhibiteurs de l'ECA, des cas isolés de pancréatite, dont certains mortels, ont été signalés chez des patients sous cilazapril.

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

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'ECA, le cilazapril a été associé à de rares cas d'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 (p. ex. : 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 (pouvant être lié 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

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

Peu fréquent : éruption cutanée.

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 une augmentation de la dose, en particulier chez les patients à risque (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Une dysfonction rénale et une insuffisance rénale aiguë sont plus susceptibles de se produire chez les sujets qui présentent une insuffisance cardiaque grave, une sténose des artères rénales, un trouble rénal préexistant ou une hypovolémie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les rares cas d'accès ischémique transitoire et d'accident ischémique cérébral qui ont été signalés en lien avec la prise d'inhibiteurs de l'ECA pourraient être liés à l'hypotension chez les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire sous-jacente.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents augmentant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou succédanés du sel renfermant du potassium)	EC, C	Il y a un risque d'hyperkaliémie chez certains patients traités par le cilazapril. Les diurétiques d'épargne potassique (p. ex. la spironolactone, le triamtérène ou l'amiloride), les suppléments de potassium et les succédanés du sel renfermant du potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (<i>voir</i> MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE <i>et</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Par conséquent, 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 (<i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si cette association s'avère nécessaire, il faut faire preuve de prudence et surveiller fréquemment la kaliémie en raison du risque d'hyperkaliémie grave.
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 susceptible de se produire durant les premières semaines de coadministration et en présence d'insuffisance rénale.	Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.
Digoxine	EC	Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni aucune augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine) n'a été observée lorsqu'un traitement par le cilazapril (5 mg une fois par jour) a été administré à des	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		volontaires en bonne santé recevant de la digoxine (0,25 mg deux fois par jour).	
Diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse	EC	Les patients prenant simultanément des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, particulièrement ceux qui ont récemment entrepris leur traitement diurétique, peuvent occasionnellement présenter une réduction excessive de la tension artérielle en début de traitement.	Le risque d'effets hypotenseurs après la première dose de cilazapril peut être réduit au minimum en cessant la prise du diurétique ou en augmentant l'apport en sel avant le début du traitement par le cilazapril. Si l'arrêt du diurétique n'est pas possible, la dose initiale de cilazapril devra alors être diminuée et le patient devra faire l'objet d'une surveillance étroite pendant plusieurs heures après l'administration de la première dose et jusqu'à ce que la tension artérielle se stabilise (<i>voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</i>).
Sels d'or	C	De rares cas de réactions nitritoïdes (p. ex. rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés chez des patients sous aurothérapie (aurothiomalate sodique injectable) qui recevaient en concomitance un inhibiteur de l'ECA.	
Sels de lithium	EC	Des hausses réversibles de la concentration sérique de lithium sont survenues lorsque ce produit a été administré avec un inhibiteur de l'ECA. L'emploi concomitant de diurétiques thiazidiques peut accroître encore davantage le risque d'intoxication au lithium qui est associé à la	Il ne faut généralement pas administrer de lithium avec des inhibiteurs de l'ECA. Cette association n'est pas recommandée, mais si elle s'avère nécessaire, il faudra mesurer fréquemment le taux sérique de lithium.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>prise d'inhibiteurs de l'ECA. Une intoxication au lithium, y compris des symptômes neurologiques, des anomalies à l'ECG et une insuffisance rénale, est survenue chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Ces effets s'expliqueraient notamment par une réduction de l'élimination rénale du lithium causée par une sécrétion moindre d'aldostérone ou une dysfonction rénale.</p>	
<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris ≥ 3 g/jour d'aspirine</p>	<p>EC</p>	<p>Lorsque des inhibiteurs de l'ECA, y compris TEVA-CILAZAPRIL, 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 TEVA-CILAZAPRIL et d'un AINS peut accroître le risque 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.</p> <p>L'instauration d'un traitement par le cilazapril (2,5 mg une fois par jour) chez des patients hypertendus qui recevaient de l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) n'a pas entraîné de diminution de la tension artérielle. Toutefois,</p>	<p>Cette association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Il faut bien hydrater les patients et surveiller tout signe de détérioration de l'insuffisance cardiaque ou de la fonction rénale, ou de perte de maîtrise de la tension artérielle après l'instauration du traitement concomitant, et périodiquement par la suite.</p>

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		l'instauration d'un traitement par l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des patients hypertendus qui recevaient du cilazapril (2,5 mg une fois par jour) n'a pas atténué les effets hypotenseurs du cilazapril. Cette interaction ne semble pas survenir chez les patients traités par le cilazapril avant l'administration d'un AINS. Aucune interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine n'a été mise en évidence.	
Autres antihypertenseurs	EC	<p>Un effet additif peut survenir lorsque TEVA-CILAZAPRIL est administré avec d'autres antihypertenseurs (p. ex. diurétiques, bêtabloquants).</p> <p>Les agents influant sur l'activité sympathique (p. ex. les ganglioplégiques ou les inhibiteurs adrénergiques) doivent être utilisés avec prudence.</p> <p>Les agents sympathomimétiques peuvent réduire les effets antihypertenseurs des inhibiteurs de l'ECA.</p>	<p>Le traitement d'association doit être amorcé à faible dose et administré avec prudence.</p> <p>Une surveillance étroite de la tension artérielle est conseillée, et un ajustement de la dose ou de la posologie devra être envisagé, au besoin.</p>
Antidépresseurs tricycliques/ antipsychotiques/ anesthésiques/narcotiques	C	L'usage concomitant d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale ou d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut réduire davantage la tension artérielle (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).	Une surveillance étroite de la tension artérielle est conseillée, et un ajustement de la dose ou de la posologie devra être envisagé, au besoin.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène	EC	Le blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskirène 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 <i>et</i> 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 TEVA-CILAZAPRIL (cilazapril) doit être individualisée.

Avant d'amorcer le traitement, il faut prendre en considération toute administration récente d'antihypertenseurs, l'ampleur de la hausse de la tension artérielle, la restriction sodée et les autres facteurs cliniques pertinents. Les autres antihypertenseurs administrés en association avec TEVA-CILAZAPRIL peuvent nécessiter un ajustement posologique.

Le médicament doit toujours être pris plus ou moins à la même heure, chaque jour.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypertension :

Monothérapie :

La dose initiale recommandée de TEVA-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 2 semaines. L'éventail posologique habituel de TEVA-CILAZAPRIL s'étend de 2,5 à 5 mg une fois par jour. Des effets hypotenseurs additionnels minimes ont été obtenus après l'administration d'une dose de 10 mg une fois par jour. On ne doit pas dépasser la dose de 10 mg.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertenseur de TEVA-CILAZAPRIL se maintient avec un schéma posologique d'une seule prise par jour. Chez certains patients ne prenant le

médicament qu'une seule fois par jour, l'effet antihypertenseur peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. On peut déterminer si la maîtrise de la tension artérielle se maintient de façon adéquate pendant 24 heures en mesurant la tension artérielle immédiatement avant la prise du médicament. Si elle ne se maintient pas adéquatement, on doit envisager soit l'administration de la même dose quotidienne totale répartie en deux prises par jour, soit une augmentation de la dose. Si la tension artérielle n'est pas adéquatement maîtrisée avec TEVA-CILAZAPRIL administré seul, on peut alors ajouter un diurétique, mais pas un diurétique d'épargne potassique. Après l'ajout d'un diurétique, il sera peut-être possible de diminuer la posologie de TEVA-CILAZAPRIL.

Chez les patients qui ont un système rénine-angiotensine-aldostérone fortement activé (particulièrement en cas de déplétion sodique ou d'hypovolémie, de décompensation cardiaque ou d'hypertension grave), 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 TEVA-CILAZAPRIL doit être amorcé avec prudence chez les patients recevant des diurétiques, car ceux-ci présentent habituellement une déplétion volumique et sont donc plus exposés à une hypotension à la suite de l'inhibition de l'ECA. Dans la mesure du possible, l'administration de tous les diurétiques doit être interrompue deux ou trois jours avant l'administration de TEVA-CILAZAPRIL afin de réduire les risques d'hypotension (*voir MISES EN GARDE*). Si l'état du patient ne le permet pas, le traitement par TEVA-CILAZAPRIL doit être amorcé à raison de 0,5 mg une fois par jour et on doit surveiller attentivement la tension artérielle après l'administration de la première dose jusqu'à ce qu'elle se stabilise. La posologie doit, par la suite, être ajustée selon la réponse du patient.

Posologie chez les patients âgés (plus de 65 ans)

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

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction immunitaire, Réactions anaphylactoïdes durant l'exposition à une membrane.

Le Tableau II ci-après présente les schémas posologiques recommandés chez les patients hypertendus :

Tableau II Schémas posologiques recommandés en présence d'hypertension et d'insuffisance rénale		
Clairance de la créatinine	Dose initiale de CILAZAPRIL	Dose maximale de CILAZAPRIL
> 40 mL/min	1 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour
10 - 40 mL/min	0,25 à 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

TEVA-CILAZAPRIL peut être administré comme traitement d'appoint aux digitaliques et/ou aux diurétiques chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive. Chez ces patients, le traitement devra être amorcé sous étroite surveillance médicale. La tension artérielle et la fonction rénale devront être surveillées avant et pendant le traitement par le cilazapril car des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale ont été signalés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Avant de commencer le traitement, il convient de prendre en considération l'administration récente de diurétiques et la possibilité d'une grave déplétion sodée ou liquidienne. Pour réduire les risques d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, diminuer la dose de diurétiques avant d'amorcer le traitement. On doit également surveiller la kaliémie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Le traitement par le cilazapril doit être amorcé sous étroite surveillance médicale en administrant une dose initiale recommandée de 0,5 mg une fois par jour. **Chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, la dose initiale recommandée de 0,5 mg de cilazapril doit être absolument respectée** (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

La dose doit être augmentée à 1 mg par jour, soit la dose d'entretien la plus faible, habituellement sur une période de 5 jours, selon la tolérance et l'état clinique du patient. Tout réglage ultérieur de la posologie d'entretien dans l'éventail habituel de 1 mg à 2,5 mg par jour dépendra de la réponse, de l'état clinique et de la tolérance du patient.

La dose maximale habituelle est de 2,5 mg une fois par jour. Chez quelques patients, l'augmentation de la dose à 5 mg par jour a produit des bienfaits additionnels. On ne dispose toutefois que de données limitées sur l'administration de 5 mg une fois par jour à des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

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

La valeur de clairance de la créatinine peut commander une diminution de la posologie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie. Voir le Tableau III ci-dessous.

Tableau III		
Schéma posologique recommandé en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie		
Clairance de la créatinine	Dose initiale de CILAZAPRIL	Dose maximale de CILAZAPRIL
> 40 mL/min	0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
10 - 40 mL/min	0,25 à 0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
< 10 mL/min	Non recommandé.	

SURDOSAGE

Les données concernant des cas de surdosage chez l'humain sont limitées. Un surdosage d'inhibiteurs de l'ECA peut entraîner notamment les symptômes suivants : hypotension (pouvant être grave), 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.

Un traitement par stimulateur cardiaque est indiqué dans les cas de bradycardie réfractaire au traitement. On doit surveiller continuellement les signes vitaux, les électrolytes sériques et la créatininémie.

L'hémodialyse permet d'éliminer dans une certaine mesure le cilazapril et le cilazaprilate de la circulation générale.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action/Pharmacodynamie

TEVA-CILAZAPRIL (cilazapril) est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) utilisé pour le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque congestive.

Le cilazapril inhibe le système rénine-angiotensine-aldostérone et diminue ainsi les tensions artérielles systolique et diastolique en positions couchée et debout. La rénine est une enzyme qui est libérée dans la circulation par le rein 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 également la sécrétion d'aldostérone, entraînant une rétention hydrosodée. Après absorption, le cilazapril, un promédicament, est hydrolysé en cilazaprilate, son métabolite actif, qui empêche la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II en inhibant l'ECA. Dans les 2 heures qui suivent l'administration de doses thérapeutiques de cilazapril, plus de 90 % de l'activité plasmatique de l'ECA est inhibée. L'activité rénine plasmatique (ARP) et les concentrations d'angiotensine I augmentent, tandis que les concentrations d'angiotensine II et la sécrétion d'aldostérone diminuent. L'augmentation de l'ARP découle de la perte de rétroaction négative sur la libération de rénine causée par la baisse des concentrations d'angiotensine II. La diminution de la sécrétion d'aldostérone peut entraîner de légères hausses de la kaliémie ainsi qu'une déperdition hydrosodée. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la kaliémie se maintient habituellement dans les limites 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 créatinine sérique initiale était normale et de 0,11 mEq/L lorsque la créatinine sérique était élevée. Chez les patients prenant en concomitance des diurétiques d'épargne potassique, les taux sériques de potassium peuvent augmenter.

L'ECA est identique à la kininase II. Le cilazapril peut, par conséquent, entraver la dégradation de la bradykinine, un peptide vasodépresseur. On ignore le rôle de cet effet dans l'activité thérapeutique de TEVA-CILAZAPRIL.

Hypertension

L'effet antihypertenseur du cilazapril intervient généralement dans l'heure qui suit l'administration du médicament, et l'effet maximal s'observe entre 3 et 7 heures après l'administration. La fréquence cardiaque en positions couchée et debout demeure inchangée. Aucune tachycardie réflexe n'a été observée. De légères modifications de la fréquence cardiaque, n'ayant aucune portée clinique, peuvent se produire.

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, la réduction de la tension artérielle peut diminuer vers la fin de l'intervalle posologique. La tension artérielle doit être évaluée après 2 à 4 semaines de traitement et la posologie doit être ajustée au besoin. L'effet antihypertenseur du cilazapril se maintient durant le traitement à long terme.

Aucune hausse rapide de la tension artérielle n'a été observée après l'arrêt brusque du traitement par le cilazapril.

L'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, dont le cilazapril, est généralement plus faible chez les patients de race noire que chez les autres populations de patients. Cette différence de réponse entre personnes de différente race disparaît lorsque le cilazapril est administré en concomitance avec de l'hydrochlorothiazide.

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

Insuffisance cardiaque congestive

En présence d'insuffisance cardiaque congestive, le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système nerveux sympathique sont en général activés, ce qui entraîne une vasoconstriction générale accentuée et favorise la rétention hydrosodée. En inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le cilazapril améliore les conditions de travail du cœur défaillant en diminuant la résistance vasculaire générale (postcharge) et la pression pulmonaire capillaire (précharge) chez les patients prenant des diurétiques et/ou des digitaliques. Le cilazapril commence à agir en 1 à 2 heures et exerce son effet maximal de 2 à 4 heures après l'administration de la première dose. La tolérance à l'effort a augmenté chez ces patients et a été associée à 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 et le délai d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales du cilazapril et du cilazaprilate après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril figurent ci-après :

Tableau IV				
Concentrations plasmatiques maximales et délais d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales du cilazapril et du cilazaprilate				
Dose orale (mg)	Cilazapril		Cilazaprilate	
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
0,5	17,0	1,1	5,4	1,8
1,0	33,9	1,1	12,4	1,8
2,5	82,7	1,1	37,7	1,9
5,0	182,0	1,0	94,2	1,6

Les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate sont atteintes dans les 2 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 de 70 % à 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. Après l'administration de 0,5 mg de cilazapril, l'effet n'est apparemment pas proportionnel à la dose, ce qui reflète la liaison à l'ECA. L'administration de doses plus élevées de cilazapril a été associée à une durée plus longue d'inhibition maximale de l'ECA.

La biodisponibilité absolue du cilazaprilate après l'administration orale de cilazapril est de 57 % d'après les concentrations retrouvées dans l'urine (La biodisponibilité absolue du cilazaprilate après administration orale de cilazaprilate est de 19 %). L'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration de cilazapril réduit de 29 % la concentration plasmatique moyenne de cilazaprilate, retarde de 1 heure l'obtention 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 tel quel par la voie rénale. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans les urines après l'administration intraveineuse de 2,5 mg est de 91 %. La clairance totale est de 12,3 L/h et la clairance rénale est de 10,8 L/h. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans les urines après l'administration orale de 2,5 mg de cilazapril est de 52,6 %.

Les demi-vies mesurées pendant un intervalle de 1 à 4 heures et une période de 1 à 7 jours après l'administration intraveineuse de 2,5 mg de cilazaprilate sont de 0,90 et de 46,2 heures, respectivement. Ces données portent à croire que la liaison du cilazaprilate à l'ECA est saturable. La phase d'élimination initiale correspond à la clairance du médicament libre. Durant la phase

d'élimination terminale, presque tout le médicament est lié à l'enzyme. Après l'administration orale de 0,5 mg, de 1 mg, de 2,5 mg et de 5 mg de cilazapril, les demi-vies du cilazaprilate durant la phase d'élimination terminale sont de 48,9, 39,8, 38,5 et 35,8 heures, respectivement.

Après l'administration de 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 que celles observées après l'administration de la première dose. Les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate sont atteintes en même temps, mais elles sont de 30 % plus élevées après la prise de la dernière dose. Les concentrations plasmatiques minimales et les aires sous la courbe sont de 20 % plus élevées. La demi-vie pendant 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.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance cardiaque congestive : En présence d'insuffisance cardiaque congestive, il y a une corrélation entre la clairance du cilazaprilate et celle de la créatinine. Il ne devrait donc pas être nécessaire de procéder à des réglages posologiques autres que ceux qui sont recommandés en cas d'altération de la fonction rénale (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*, Insuffisance cardiaque congestive).

Personnes âgées : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des volontaires âgés et à de jeunes volontaires en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales du cilazaprilate et l'aire sous la courbe étaient plus élevées chez les sujets âgés (de 39 % et de 25 %, respectivement) que chez les sujets plus jeunes, mais la clairance totale et la clairance rénale étaient 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 d'intensité modérée à grave, on observe 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 diminuent (de 51 % et de 31 %, respectivement) comparativement à ce qu'on observe chez des sujets en bonne santé. La clairance rénale et les demi-vies durant les phases d'élimination initiale et terminale du cilazaprilate diminuent de 52 %, 42 % et 62 %, respectivement.

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et le temps requis pour les atteindre, les demi-vies durant la phase d'élimination initiale, les aires sous la courbe et les concentrations plasmatiques après 24 heures augmentent toutes 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 chez les patients présentant une insuffisance rénale complète. L'hémodialyse diminue jusqu'à un certain point les concentrations de cilazapril et de cilazaprilate.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température se situant entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité. Garder le contenant hermétiquement fermé.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut réduire au minimum la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. On ne doit pas jeter de médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Utiliser les « circuits de collecte » établis s'il y en a dans la municipalité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

TEVA-CILAZAPRIL est offert en comprimés dosés à 1 mg, 2,5 mg et 5 mg.

TEVA-CILAZAPRIL à 1 mg : Comprimés pelliculés biconvexes jaunes, de forme ovale, portant l'inscription N gravée de part et d'autre de la rainure verticale sur un côté (ou N | N) et 1 de l'autre côté. Flacons de 100 et 500 comprimés.

TEVA-CILAZAPRIL à 2,5 mg : Comprimés pelliculés biconvexes brun rosé, de forme ovale, portant l'inscription N gravée de part et d'autre de la rainure verticale sur un côté (ou N | N) et 2.5 de l'autre côté. Flacons de 100 et 500 comprimés.

TEVA-CILAZAPRIL à 5 mg : Comprimés pelliculés biconvexes brun rougeâtre, de forme ovale, portant l'inscription N gravée de part et d'autre de la rainure verticale sur un côté (ou N | N) et 5 de l'autre côté. Flacons de 100 et 500 comprimés.

Composition

Les comprimés pelliculés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 1 mg contiennent 1 mg de cilazapril anhydre sous forme de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, polysorbate, stéarylfumarate de sodium et talc.

Les comprimés pelliculés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 2,5 mg contiennent 2,5 mg de cilazapril anhydre sous forme de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium et talc.

Les comprimés pelliculés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 5 mg contiennent 5 mg de cilazapril anhydre sous forme de cilazapril monohydraté et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycérol, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarylfumarate de sodium, talc et triacétate.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

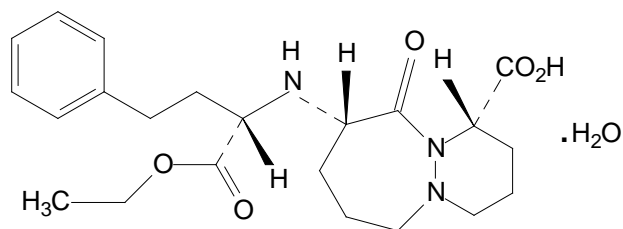
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : cilazapril monohydraté

Dénomination systématique : Acide (1S-9S)-9-[[[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-3-phénylpropyl]amino]-10-oxooctahydro-6H-pyridazino[1,2-a][1,2]-diazépine-1-carboxylique monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{31}N_3O_5, H_2O$

Poids moléculaire : 435,5 g/mol

Description physique : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, entièrement soluble dans le méthanol et le dichlorométhane.

pKa : 3,3, 6,5

pH (suspension à 1 %) : 4,99

Coefficient de partage : 0,65 (octanol/eau)

Point de fusion : 95 à 97 °C

Données comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée avec inversion de traitement, à dose unique, portant sur deux comprimés de cilazapril, soit les comprimés pelliculés TEVA-CILAZAPRIL à 5 mg et les comprimés Inhibace® à 5 mg, a été menée chez des patients à jeun.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

COMPRIMÉS PELLICULÉS TEVA-CILAZAPRIL (1 × 5 mg)				
<u>Cilazapril</u>				
D'après les données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	Teva-Cilazapril	Inhibace®**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng Xh/mL)	221,03 233,67 (36,51)	218,33 235,18 (44,20)	101,2	96,9-105,8
ASC _I (ng Xh/mL)	221,99 234,61 (36,45)	219,30 236,11 (44,10)	101,2	96,9-105,7
C _{max} (ng/mL)	123,99 129,26 (28,78)	118,84 126,97 (39,43)	104,3	95,8-113,6
t _{max} * (h)	0,76 (45,53)	1,04 (40,49)	-	-
t _{1/2} * (h)	1,47 (31,62)	1,55 (45,63)	-	-

*Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

**Les comprimés Inhibace® à 5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) ont été achetés au Canada.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Au cours d'études *in vitro* utilisant l'hippurylhistidylleucine comme substrat, le cilazaprilate – le métabolite actif du cilazapril – a inhibé l'activité de l'ECA de poumons de lapin (CI_{50} : 0,97 - 1,93 nM), de poumons de porc (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 à 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 et/ou de cilazaprilate requises pour diminuer *in vivo* de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine sont résumées dans le Tableau V ci-après.

Tableau V		
DE₅₀ pour le cilazapril et/ou le cilazaprilate		
Modèle animal	Activité du cilazapril	Activité du cilazaprilat
Rats normotendus conscients	DE ₅₀ : 0,02 mg/kg par voie orale (à 60 min)	—
Rats spontanément hypertendus (SHR) anesthésiés, surrénalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale controlatérale	DE ₅₀ : 0,44 μ mol/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,06 μ mol/kg par voie intraveineuse
Rats présentant une hypertension d'origine rénale causée par la technique de Goldblatt (pince sur un des deux reins)	DE ₅₀ : 0,043 mg/kg par voie intraveineuse	DE ₅₀ : 0,006 μ mol/kg par voie intraveineuse
Chiens normotendus anesthésiés	DE ₅₀ : 0,035 mg/kg (0,084 μ mol/kg) par voie intraveineuse	—

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

L'activité antihypertensive du cilazapril a été évaluée dans un certain nombre de modèles expérimentaux chez l'animal. Chez le rat SHR, des doses orales uniques de 10 et de 30 mg/kg de cilazapril ont réduit la tension artérielle systolique pendant plus de 6 heures. L'administration quotidienne répétée de doses orales de 10 et de 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 de 1 semaine. Lorsque le cilazapril était administré à raison de deux fois par jour, la dose orale la plus faible capable de diminuer la tension artérielle systolique était de 1 mg/kg. On a observé des diminutions de la tension artérielle systolique qui étaient dépendantes de la dose

lorsque la posologie orale variait entre 1 et 10 mg/kg deux fois par jour. Aucune augmentation additionnelle de l'effet n'a été observée à la suite de l'administration d'une dose orale de 30 mg/kg deux fois par jour. 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 réductions de la tension artérielle. 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 d'une dose 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 prise de la première dose. Cet 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 variations de la fréquence cardiaque accompagnant l'action antihypertensive du cilazapril chez le rat et le chien ont été minimales.

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

Chez le chien conscient, l'administration d'une dose 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 d'une dose orale de 10 mg/kg a exercé des effets marginaux. À ces doses, on a constaté une légère diminution du débit sanguin dans l'aorte abdominale et de la fréquence cardiaque. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 0,03 à 1 mg/kg de cilazapril a provoqué une diminution liée à la dose de la tension artérielle et de la pression ventriculaire gauche. Après l'administration de 1 mg/kg, la pression télédiastolique ventriculaire gauche a diminué de 15 %, la force de contraction du myocarde était moindre et la fréquence cardiaque est demeurée inchangée. Après l'administration de 0,3 mg/kg, on a observé une diminution du débit cardiaque, du débit 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, l'administration de doses intraveineuses de cilazaprilate (0,1 à 1 mg/kg) a diminué 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 artérielle droite sont demeurés inchangés.

L'administration d'une dose 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'épreuve à 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 variations de la fréquence cardiaque étaient mineures.

La pharmacocinétique du cilazapril et du cilazaprilate a été évaluée 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 de 1 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, elles 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. Sa biodisponibilité consécutive à l'administration orale de cilazapril varie entre 70 % et 89 %. Les concentrations plasmatiques de cilazaprilate diminuent selon un mode biphasique avec des demi-vies variant entre 0,5 et 3,5 heures et entre 12 et 68 heures. Les concentrations plasmatiques sont plus faibles que si elles étaient proportionnelles à la dose et elles affichent un léger degré de dépendance à la dose durant la phase d'élimination terminale. Ce phénomène concorde avec une liaison saturable à l'ECA.

La distribution des substances liées 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. Aucune rétention tissulaire n'a pu être mise en évidence et plus de 95 % de la dose est récupérée dans les trois jours suivant l'administration. L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, notamment 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 atteinte 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 VI
Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	M	orale	4600
	F	orale	2500 - < 5000
	M + F	intraveineuse	> 250
	M	intrapéritonéale	1600
	F	intrapéritonéale	1300
	M + F	sous-cutanée	> 1000
Rat	M + F	orale	> 4000 - < 5000
	M + F	intrapéritonéale	830
Singe	M + F	orale	> 4000 - < 5000

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

Tableau VII
Toxicité à long terme

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Rat (8 M + 8 F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	intraveineuse	Tous les groupes : enflure de la queue chez certains rats après 8 à 10 jours; légère augmentation du volume des urines (mâles).
Ouistiti (3 M + 3 F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	intraveineuse	Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque.
Rat (5 M + 5 F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	Tous les groupes : augmentation de la consommation d'eau. 15 et 50 mg/kg/jour : réduction minime de la numération érythrocytaire, 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 semaine 2; diminution du gain de poids corporel (20 %); légère diminution de la consommation de nourriture; augmentation du nombre de cas de cellules de tubules rénaux dans l'urine (femelles).

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Rat (16 M + 16 F)	4 semaines	25, 125, 625	orale	<p>Tous les groupes : salivation; légère diminution de l'activité motrice; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité de l'urine (mâles).</p> <p>125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture (mâles seulement à 125 mg/kg/jour); légère réduction de la numération érythrocytaire, 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 de l'azote uréique du sang (1,5x) (mâles); diminution du nombre de CNMO¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).</p>

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse.

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Ouistiti (3/6 M + 3 F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	orale	<p>15 et 50 mg/kg/jour : réduction marginale de la numération érythrocytaire, de l'Hb et de l'hématocrite.</p> <p>50 mg/kg/jour : augmentation de l'urée plasmatique (2x), du potassium et du cholestérol; augmentation du nombre de cas de cellules de tubules rénaux dans l'urine.</p>
Rat (16 M + 16 F)	13 semaines	0, 10, 50, 250	orale	<p>Tous les groupes : très légère hausse du volume des urines et diminution de la densité de l'urine (mâles).</p> <p>50 et 250 mg/kg/jour : diminution liée à la dose du gain de poids corporel (mâles seulement à 50 mg/kg/jour); hausse de l'azote uréique du 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 de nourriture; légère réduction de la numération érythrocytaire et de CNMO (mâles), ainsi que de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'Hb (femelles).</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Macaque de Buffon (4 M + 4 F)	13 semaines	0, 2,5, 25, 50	orale	<p>25 et 50 mg/kg/jour : légère réduction de la numération érythrocytaire, de l'Hb et de l'hématocrite. Hyperplasie légère ou modérée de l'appareil juxtaglomérulaire; diminution liée à la dose du gain de poids corporel.</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 du sang (4×), de la créatininémie; augmentation de volume des reins (1 femelle); réduction du poids du cœur; dilatation des tubules rénaux.</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Babouin (2 M + 2 F)	13 semaines	0, 2, 10, 20, 40	orale	<p>Tous les groupes : vomissements; légère réduction de la fréquence cardiaque, du gain de poids corporel et du poids du cœur, hypertrophie et hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (1/4 à 10 mg/kg, 3/4 à 20 mg/kg, 4/4 à 40 mg/kg).</p> <p>20 et 40 mg/kg/jour : légère réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'Hb; basophilie et dilatation des tubules rénaux (1/4 à 20 mg/kg; 3/4 à 40 mg/kg); augmentation de l'urée (2x) à la dose de 40 mg/kg seulement.</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Rat (30 M + 30 F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 12, 75 à partir de la semaine 6; 0, 2, 12, 50 à partir de la semaine 14	orale	<p>Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids; léthargie; posture cyphotique; horripilation; coloration du pelage facial; augmentation dose-dépendante du poids des reins (mâle).</p> <p>12 et 50 mg/kg/jour : hypertrophie des artérioles glomérulaires afférentes du rein (après 13 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel (14 %) (mâles); augmentation de la consommation d'eau; augmentation de l'azote uréique du sang (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).</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Ouintiti (9, 7, 7, 11 M + 9, 7, 7, 11 F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 15, 100 à partir de la semaine 9; 0, 2, 15, 50 à partir de la semaine 14	orale	<p>200 mg/kg/jour : diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids corporel (femelles).</p> <p>15 mg/kg/jour : deux morts (non liées au traitement) causées par une hypertrophie mineure des artérioles glomérulaires (13 et 26 semaines).</p> <p>50 mg/kg/jour : six morts (deux non liées au traitement); instabilité; inactivité; salivation; vomissements; diarrhée; légère réduction de la numération érythrocytaire, 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) (après 26 semaines). Augmentation de l'urée plasmatique (2x); légère réduction de l'osmolalité urinaire; légère dilatation des tubules rénaux et régénération de l'épithélium tubulaire (4/5 à la semaine 13 - 100 mg/kg) (4/10 après 26 semaines).</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Babouin (7 M + 7 F)	52 semaines	0, 0,5, 4, 40	orale	<p>4 et 40 mg/kg/jour : hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire accompagnées d'hypertrophie des cellules musculaires des artérioles glomérulaires (1/10 à 4 mg/kg; 8/10 à 40 mg/kg/jour).</p> <p>40 mg/kg/jour : vomissements, diminution du gain de poids corporel; légère réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'Hb; hausse des valeurs de l'urée (2x) et de la créatinine; diminution de l'osmolalité; augmentation du nombre de cas de cylindres protéiniques (semaine 52); légère augmentation du poids des surrénales et de la thyroïde.</p>

ESPÈCES (nombre/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	OBSERVATIONS
Rat (35 M + 35 F)	78 semaines	0, 0,5, 4, 40	orale	<p>Toutes les doses : légère réduction du gain de poids corporel.</p> <p>4 et 40 mg/kg/jour : légère réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite et de l'Hb; réduction minimale de la consommation de nourriture; augmentation de l'azote uréique du sang (2x) (mâles).</p> <p>40 mg/kg/jour : augmentation de la consommation d'eau; légère augmentation du nombre total de globules blancs (mâles); augmentation du volume des urines (mâles); surface irrégulière des reins ou kystes (7/40 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 intermédiaire.</p>

Tableau VIII
Reproduction et tératologie

ESPÈCES (nombre/groupe)	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	EFFETS
Fertilité et performance reproductive générale				
Rat Charles River (Cr1:CD (SD) BR) (30 M + 30 F)	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 l'allaitement; augmentation du nombre de cas de dilatation du bassin du rein. Réduction du nombre de fœtus viables en raison d'un nombre moindre de nidations (50 mg/kg).
Embryotoxicité				

ESPÈCES (nombre/groupe)	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	EFFETS
Rat Charles River (CD) (35 F)	0, 2, 30, 400	orale	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation.	<p>Tous les groupes : aucun effet sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal.</p> <p>Femelles à 400 mg/kg/jour : diminution du gain de poids corporel et de la consommation de nourriture pendant la dernière moitié de la gestation.</p> <p>Génération F₁ à 400 mg/kg/jour : légère augmentation du nombre de cas de formation de cavernes au niveau rénal.</p>
Fertilité et performance reproductive générale				

ESPÈCES (nombre/groupe)	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	EFFETS
Macaque de Buffon (10 ou 11 F)	0, 20	orale	Du 21 ^e au 31 ^e jour ou du 32 ^e au 45 ^e jour de la gestation.	<p>Groupe témoin : diminution de la consommation de nourriture et diarrhée (5/10 femelles); 2/10 avortements entre le 51^e et le 53^e jour de la gestation; faible incidence d'anomalies squelettiques de la queue (2/8 fœtus) et des côtes (2/8).</p> <p>20 mg/kg/jour – Du 21^e au 31^e jour : réduction de la consommation de nourriture (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 liés au traitement.</p> <p>20 mg/kg/jour – Du 32^e au 45^e jour : diminution de la consommation de nourriture et/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.</p>
Toxicité périnatale et postnatale				

ESPÈCES (nombre/groupe)	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	EFFETS
Rat Charles River (CDCrl:CD (SD) BR) (25 ou 30 F)	0, 1, 7, 50	orale	Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas.	Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18 ^e jour après l'accouplement ou entre le 4 ^e et le 16 ^e jour de l'allaitement (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 CARCINOGENÈNE

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

POUVOIR MUTAGENÈNE

Le cilazapril n'a pas révélé d'activité mutagène au cours des épreuves suivantes : test d'Ames avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 2,0 mg/plaque), test de culture en présence du produit (jusqu'à 7000 mcg/mL), essai de synthèse non programmée de l'ADN (jusqu'à 200 mcg/mL), épreuve de mutations géniques sur des cellules V79 de hamsters chinois avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 4800 mcg/mL), test d'aberrations chromosomiques avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 3500 mcg/mL) ou test du micronoyau *in vivo* réalisé 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 of 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 and patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988;1:269-73.
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;1:230-2.
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;44:173-8.
10. Lacourciere Yves, et al. Antihypertensive effects of cilazapril, 2.5 and 5.0 mg, once daily versus placebo on ambulatory blood pressure following single- and repeat-dose administration. *J CARDIOVASC PHARMACOL* 1991;18(2):219-223.
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):148-54.
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 vasodilation and improved myocardial lactate metabolism after angiotensin converting enzyme inhibition with cilazapril in patients with congestive heart failure. *American Heart Journal* 1991;122(5):1382-88.
21. Rosenthal E, et al. A pharmacokinetic study of cilazapril in patients with congestive heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989;27(S2):267S-273S.
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. Monographie d’Inhibace[®], Hoffmann-La Roche Limitée, Mississauga, Ontario, Canada. Date de révision : 26 septembre 2013. N° de contrôle : 166442.
24. Étude de biodisponibilité comparative, croisée avec inversion de traitement, à dose unique, portant sur deux comprimés de cilazapril (comprimés pelliculés TEVA-CILAZAPRIL à 5 mg et comprimés Inhibace[®] à 5 mg), menée chez des patients à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **TEVA-CILAZAPRIL**
(comprimés de cilazapril monohydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-CILAZAPRIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CILAZAPRIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CILAZAPRIL est utilisé pour traiter :

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

Les effets de ce médicament :

TEVA-CILAZAPRIL est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). On reconnaît les inhibiteurs de l'ECA par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui se termine par « **PRIL** ».

Ce médicament agit en dilatant et en élargissant les vaisseaux sanguins, ce qui permet d'abaisser votre tension artérielle. Il réduit également l'effort que doit fournir votre cœur pour pomper le sang dans tout l'organisme si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque chronique.

Ce médicament ne guérira pas votre maladie, mais il contribuera à la maîtriser. Par conséquent, il est important de continuer à prendre TEVA-CILAZAPRIL tous les jours même si vous vous sentez bien.

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

Ne prenez pas TEVA-CILAZAPRIL dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensible) aux autres inhibiteurs de l'ECA, y compris le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.
- Vous êtes allergique au cilazapril ou à tout autre ingrédient non médicamenteux de cette préparation.
- Vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) accompagnée d'une enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue ou de la

gorge, ou d'une difficulté soudaine à respirer ou à avaler, et s'étant produite après la prise d'un inhibiteur de l'ECA ou sans cause apparente. Si c'est le cas, veuillez en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

- Vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire, ce qui veut dire que vous êtes exposé à un plus grand risque de réaction allergique en raison de vos antécédents familiaux; cette affection peut être déclenchée par différents facteurs, comme une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire.
- Vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse; la prise de TEVA-CILAZAPRIL durant la grossesse peut faire du tort à votre bébé et même causer sa mort.
- Vous allaitez; TEVA-CILAZAPRIL passe dans le lait maternel.
- Vous avez une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite).
- Vous prenez déjà un antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous êtes atteint de diabète ou d'une maladie rénale.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le cilazapril.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Les comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 1 mg contiennent : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, polysorbate, stéarylfumarate de sodium et talc.

Les comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 2,5 mg contiennent : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer rouge, stéarylfumarate de sodium et talc.

Les comprimés TEVA-CILAZAPRIL dosés à 5 mg contiennent : amidon de maïs, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycérol, hypromellose, lactose, macrogol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, stéarylfumarate de sodium, talc et triacétate.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 1 mg, 2,5 mg et 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Grossesse
TEVA-CILAZAPRIL est contre-indiqué durant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez TEVA-CILAZAPRIL, cessez de le prendre et communiquez sans délai avec votre médecin, un infirmière ou un pharmacien.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-CILAZAPRIL si :

- vous avez le diabète ou une maladie du foie ou des reins, ou vous êtes dialysé.
- vous avez récemment vomi ou eu la diarrhée.
- vous suivez un régime pour diminuer votre consommation de sel (sodium).
- vous envisagez d'entreprendre ou avez entrepris un traitement de désensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- vous devez subir une intervention chirurgicale sous anesthésie prochainement (y compris une chirurgie dentaire). Étant donné que certains anesthésiques abaissent la tension artérielle, celle-ci pourrait devenir trop basse.
- vous avez une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite).
- vous avez une collagénose vasculaire (maladie où le système immunitaire altère le collagène; les symptômes de la collagénose vasculaire varient, mais peuvent comprendre : maux de dos, douleurs dans la poitrine et essoufflement, fatigue et faiblesse, fièvre, articulations douloureuses et enflées, éruptions cutanées).
- vous êtes soumis à une aphérese des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran (pour réduire le taux de cholestérol-LDL dans le sang).
- vous avez moins de 18 ans.
- vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, pour réduire la tension artérielle. L'association avec TEVA-CILAZAPRIL n'est pas recommandée.
- vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les ARA sont reconnaissables par le nom de leur ingrédient médicamenteux, qui finit par « SARTAN ».

Si une de ces situations s'applique à vous, ou que vous avez un doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre TEVA-CILAZAPRIL.

L'utilisation de TEVA-CILAZAPRIL n'est pas recommandée chez les enfants.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez de commencer bientôt à allaiter, informez-en votre médecin. Étant donné que la prise de TEVA-CILAZAPRIL n'est pas recommandée pendant l'allaitement, votre médecin pourrait vous prescrire un autre traitement si vous souhaitez allaiter.

Conduite automobile et utilisation de machines

Il est possible que vous ayez des étourdissements pendant que vous prenez TEVA-CILAZAPRIL, surtout en début de

traitement. Si vous vous sentez étourdi, évitez de conduire ou d'utiliser des outils ou des machines.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre et des produits à base de plantes, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien. TEVA-CILAZAPRIL peut modifier les effets de certains médicaments. Certains médicaments peuvent aussi modifier la façon dont TEVA-CILAZAPRIL agit.

Les médicaments qui peuvent interagir avec TEVA-CILAZAPRIL comprennent :

- D'autres antihypertenseurs, dont les diurétiques (médicaments qui aident à uriner); les médicaments à base d'aliskirène (p. ex., Rasilez) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- L'allopurinol, qui sert à traiter la goutte.
- Les médicaments de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine, l'indométacine et l'ibuprofène, qui sont utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation.
- La digoxine.
- L'insuline et les autres médicaments utilisés pour traiter le diabète.
- Le lithium (utilisé pour traiter la dépression).
- Les stéroïdes (tels que l'hydrocortisone, la prednisolone et la dexaméthasone) et les autres médicaments qui suppriment le système immunitaire.
- Les suppléments de potassium (y compris les succédanés du sel) ou les diurétiques d'épargne potassique.
- Les antagonistes de l'aldostérone.
- Les agents sympathomimétiques (substances qui imitent le système nerveux sympathique activé).
- Les anesthésiques et les narcotiques.
- Les antidépresseurs tricycliques et les antipsychotiques.
- Les sels d'or (utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde).

Interactions avec les aliments solides ou liquides

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

USAGE APPROPRIÉ DE CE MÉDICAMENT

Prenez TEVA-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 chez l'adulte :

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

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, omettez-la et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne prenez pas deux doses en même temps 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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets fréquents : Étourdissements, toux, nausées, fatigue, maux de tête, somnolence, faiblesse, éruption cutanée, douleur abdominale.

Effets peu fréquents : Écoulement nasal, congestion nasale, éternuements (rhinite), bouche sèche ou enflée, diminution de l'appétit, modification du goût des aliments, diarrhée et vomissements, crampes musculaires ou douleur dans les muscles ou les articulations, impuissance, transpiration plus abondante que d'habitude, bouffées congestives (rougeur), troubles du sommeil.

Effets rares : pneumopathie interstitielle (un groupe de maladies pulmonaires touchant les tissus et les espaces qui entourent les sacs alvéolaires dans les poumons), picotements ou engourdissement dans les mains ou les pieds, respiration sifflante, sensation de plénitude ou douleur pulsative derrière le nez, les joues et les yeux (sinusite), douleur dans la langue, sensibilité accrue à la lumière, chute de cheveux (pouvant être temporaire), décollement au niveau du lit de l'ongle, augmentation du volume des seins chez les hommes.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommode de façon importante, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien.

Comme TEVA-CILAZAPRIL peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents (chez moins de 1 personne sur 10)	Hypotension : sensation de tête légère, évanouissement, transpiration excessive, déshydratation, vomissements ou diarrhée, lesquels peuvent occasionner une chute de la tension artérielle.	√	√	√ En cas d'évanouissement)
	Hausse du taux de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général.	√		
Peu fréquents (chez moins de 1 personne sur 100)	Réactions allergiques graves (anaphylaxie) : éruption cutanée, urticaire, augmentation anormale de la taille des ganglions lymphatiques, qui peuvent être des manifestations d'une réaction d'hypersensibilité, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer (œdème de Quincke), y compris signes et symptômes de douleur abdominale, de nausées et de			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	vomissements.			
	Déséquilibre électrolytique : faiblesse, somnolence, douleur ou crampes musculaires, battements de cœur irréguliers.		√	
	Accélération du rythme cardiaque.		√	
	Douleurs dans la poitrine.		√	
	Problèmes respiratoires, y compris essoufflement et sensation de serrement dans la poitrine.		√	
	Éruption cutanée (pouvant être grave).		√	
Rares (chez moins de 1 personne sur 1000)	Baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (anémie, neutropénie, agranulocytose et thrombopénie) confirmée par une analyse de sang, ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse, infections (p. ex. mal de gorge, fièvre), douleurs et symptômes pseudo-grippaux.		√	
	Ischémie cérébrale, accident		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	ischémique transitoire, AVC ischémique (peut se produire si la tension artérielle devient trop basse).			
	Infarctus du myocarde (peut se produire si la tension artérielle devient trop basse).		√	
	Battements de cœur irréguliers.		√	
	Affection ressemblant au lupus érythémateux disséminé.		√	
	Trouble du foie : Symptômes de « type viral », modifications du fonctionnement de votre foie (d'après les résultats d'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 lésions au foie.		√	
	Pancréatite (inflammation du pancréas). Les signes comprennent une douleur		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins d'urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
importante dans l'estomac qui s'étend au dos.				
<p>Trouble rénal : Modifications du fonctionnement de vos reins (d'après les résultats d'analyses de sang et d'urine), variation de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue.</p> <p>Réactions cutanées graves (formation de cloques ou peau qui pèle)</p>		√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CILAZAPRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 25 °C. Gardez le contenant hermétiquement fermé.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

On ne doit pas jeter de médicaments dans les égouts ni dans les ordures ménagères. Informez-vous auprès de votre pharmacien pour savoir comment vous débarrasser des médicaments dont

vous n'avez plus besoin. En agissant ainsi, vous contribuerez à préserver l'environnement.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 20 janvier 2016