

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-CILAZAPRIL

Comprimés de cilazapril

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

(cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril)

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9
Numéro de contrôle de la présentation : 207173**

**DATE DE RÉVISION :
03 août 2017**

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
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE.....	25
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	29
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE.....	35
RÉFÉRENCES.....	44
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	46

P **APO-CILAZAPRIL**

(cilazapril anhydre sous forme de monohydrate de cilazapril)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tout Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés à 1 mg, à 2,5 mg et à 5 mg	Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (comprimés à 1 mg et à 2,5 mg seulement), hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés de 1 mg seulement), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg et à 5 mg seulement), polyéthylèneglycol et stéarylfumarate de sodium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-CILAZAPRIL est indiqué dans le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. APO-CILAZAPRIL peut être administré seul ou en association avec des diurétiques thiazidiques. APO-CILAZAPRIL est aussi indiqué comme traitement d'appoint avec des digitaliques ou des diurétiques, voire les deux, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Lors de l'utilisation d'APO-CILAZAPRIL, il y a lieu d'envisager le risque d'œdème de Quincke (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hypertension

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

APO-CILAZAPRIL peut aussi être administré en première intention aux patients chez qui les diurétiques ou les bêta-bloquants sont contre-indiqués ou aux patients atteints d'affections en présence desquelles ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

L'innocuité et l'efficacité du cilazapril en présence d'hypertension rénovasculaire n'ont pas été

établies; l'administration du médicament pour le traitement de ce trouble est donc déconseillée.

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

Insuffisance cardiaque congestive

APO-CILAZAPRIL est indiqué comme traitement d'appoint de l'insuffisance cardiaque congestive chez les patients qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux digitaliques ou aux diurétiques, seuls ou en association. Il existe peu de données sur les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive de classe IV de la *New York Heart Association* (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le traitement par cilazapril doit être amorcé sous surveillance médicale étroite chez les sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive.

Gériatrie :

Bien que l'expérience clinique n'ait mis en évidence aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés. Chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, il faut respecter strictement la dose initiale recommandée de 0,5 mg du cilazapril (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Personnes âgées).

Pédiatrie :

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

CONTRE-INDICATIONS

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

- Hypersensibilité au cilazapril, à l'un des composants du produit ou du contenant ou à d'autres inhibiteurs de l'ECA. Pour une liste complète, voir la section Présentation, composition et conditionnement;
- Œdème de Quincke héréditaire ou idiopathique ou antécédents d'œdème de Quincke relié à un traitement antérieur par un inhibiteur de.
- l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS –, Généralités);
- Anurie;
- Ascite;
- Femmes enceintes ou qui essayent de le devenir ou femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception adéquate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes et Populations spéciales, Femmes enceintes, et RÉACTIONS INDÉSIRABLES);
- Femmes qui allaitent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations spéciales, Femmes qui allaitent);
- L'utilisation concomitante avec les médicaments à base d'aliskiren chez les patients suivants:

- Patients atteints de diabète sucré (type 1 ou 2)
- Patients atteints 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 inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren);
- Intolérance héréditaire au galactose, déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose puisqu'INHIBACE contient du lactose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité / Résistance).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Appareil cardiovasculaire

Œdème de Quincke

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

Les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke non relié à la prise d'inhibiteurs de l'ECA pourraient être plus exposés à l'œdème de Quincke lors d'un traitement par 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, cilazapril est à utiliser avec prudence chez les patients présentant une cardiopathie obstructive (rétrécissement mitral, sténose aortique, myocardiopathie obstructive); en effet, comme le débit cardiaque ne peut augmenter pour compenser la vasodilatation systémique, il y a risque d'hypotension grave.

En théorie, les vasodilatateurs accroîtraient le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique, car ils n'obtiennent pas une réduction aussi importante de la postcharge.

Hypotension

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

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, en particulier ceux qui reçoivent un traitement énergique par des diurétiques de l'anse, peuvent présenter une hypotension excessive en réponse aux inhibiteurs de l'ECA. Vu le risque d'une chute tensionnelle chez ces patients, le traitement ne doit être amorcé que sous surveillance médicale étroite. Ces patients doivent être suivis de près pendant les deux premières semaines de traitement et chaque fois que la dose d'INHIBACE ou de diurétique est majorée. Les mêmes mesures s'appliquent aux patients atteints d'ischémie cardiaque ou de maladie cérébrovasculaire chez qui une chute tensionnelle excessive risquerait de provoquer un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque grave, où la fonction rénale peut dépendre de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, le traitement par des inhibiteurs de l'ECA, y compris cilazapril, peut entraîner une oligurie, une azotémie progressive et, en de rares occasions, une insuffisance rénale aiguë, voire la mort.

En cas d'hypotension, il faut placer le patient en décubitus dorsal et lui administrer un soluté de remplissage vasculaire. Après restauration de la masse sanguine, on peut réadministrer le

cilazapril, mais on réduira la dose ou interrompra le traitement si l'hypotension persiste.

Blocage double du système rénine-angiotensine (SRA)

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

Sphère ORL

Toux

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

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

Système endocrinien et métabolisme

Diabète

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

Ethnie

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

Hématologie

Neutropénie et agranulocytose

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

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

Fonction hépatique

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

Hyperkaliémie

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

Au cours des essais cliniques, un taux élevé de potassium sérique (> 5,5 mEq/L) a été observé chez environ 0,7 % des patients hypertendus et 0,8 % des patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive recevant du cilazapril. Il s'agissait le plus souvent de hausses isolées de la kaliémie qui se sont amendées malgré la poursuite du traitement, mais un patient a dû arrêter le traitement. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie sont entre autres l'insuffisance rénale, le diabète sucré et la prise concomitante d'agents pour traiter l'hypokaliémie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction immunitaire

Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse

Hémodialyse : Des réactions anaphylactoïdes ont été signalées chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., en polyacrylonitrile [PAN], AN 69) traités par un inhibiteur de l'ECA de façon concomitante. Il faut arrêter immédiatement la dialyse advenant des symptômes tels que nausées, crampes abdominales, sensation de brûlure, œdème de Quincke, essoufflement et hypotension sévère. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Chez ces patients, il y a lieu d'envisager l'utilisation d'un autre type de membrane de dialyse ou d'une autre classe d'antihypertenseurs.

Réactions anaphylactoïdes durant l'aphérèse des LDL

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

Réactions anaphylactoïdes durant la désensibilisation

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

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

Réactions nitritoïdes – Or

De rares cas de réactions nitritoïdes (dont les symptômes comprennent une rougeur du visage, des nausées, des vomissements et une hypotension symptomatique) ont été rapportés chez des patients traités au moyen d'or pour injection (aurothiomalate de sodium) ayant reçu un inhibiteur de l'ECA en concomitance, y compris cilazapril (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considérations périopératoires

Chirurgie et anesthésie

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale

L'inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone a entraîné des anomalies de la fonction rénale chez des personnes vulnérables. Lorsque la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone, comme dans les cas de sténose bilatérale des artères rénales, de sténose unilatérale de l'artère rénale sur rein unique ou d'insuffisance cardiaque congestive grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à

une oligurie, à une azotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients sensibles, l'administration concomitante d'un diurétique peut accroître le risque et faire augmenter l'azote uréique sanguin et la créatininémie. Bien que ces effets soient habituellement réversibles à l'arrêt du cilazapril ou du diurétique, des cas de dysfonction rénale sévère ont été signalés, ainsi que des cas isolés d'insuffisance rénale aiguë. Chez les patients vulnérables, l'utilisation concomitante d'un diurétique pourrait majorer davantage le risque.

Il faut user de prudence quand on administre le cilazapril aux patients qui présentent un rétrécissement des artères rénales, car ils sont à risque accru de dysfonction rénale, voire d'insuffisance rénale aiguë. L'administration de cilazapril doit s'accompagner d'une évaluation appropriée de la fonction rénale.

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

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA – y compris 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 ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). (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).

Populations particulières

Femmes enceintes

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

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

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

trimestre de la grossesse, une échographie des reins et du crâne est recommandée. Il faut surveiller étroitement les nourrissons dont la mère a pris des inhibiteurs de l'ECA à la recherche de signes d'hypotension.

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

La clairance imputable à la dialyse avoisine 2,4 L/h pour le cilazapril et 2,2 à 2,8 L/h pour le cilazaprilate.

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

Femmes qui allaitent

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

Aptitude à conduire et à utiliser des machines

Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir à l'occasion, surtout en début de traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Enfants :

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

Personnes âgées :

Bien que l'expérience clinique n'ait mis en évidence aucune différence de réponse entre les sujets âgés et les sujets plus jeunes, on ne peut écarter la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains patients âgés. Chez les personnes âgées atteintes d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, la dose initiale de cilazapril recommandée (0,5 mg) doit

être respectée rigoureusement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Hypotension, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

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

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

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

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

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

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

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

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

Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très précises, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux rapportés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données sur les réactions indésirables provenant des essais

cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables d'un médicament et évaluer approximativement leur incidence.

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

Sur ce nombre, 2586 patients hypertendus et 900 patients en insuffisance cardiaque congestive ont reçu cilazapril dans le cadre 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 un an ou plus. Les réactions indésirables les plus graves signalées parmi les 5450 patients hypertendus traités par cilazapril incluaient : œdème de Quincke ou œdème facial (0,1 %) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Appareil cardiovasculaire, Œdème de Quincke), hypotension posturale (0,3 %), hypotension orthostatique (2,1 %), infarctus du myocarde (0,1 %), trouble cérébrovasculaire (0,04 %), insuffisance rénale (0,09 %) et purpura thrombopénique (0,02 %).

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

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

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

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

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

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

	Hypertension n = 2586	Insuffisance cardiaque congestive n = 900
céphalées	5,1 %	3,2 %
étourdissements	3,0 %	8,2 %
fatigue	2,1 %	2,6 %
toux	1,8 %	7,5 %
nausées	1,3 %	2,9 %
asthénie	0,3 %	1,6 %
palpitations	0,2 %	1,2 %

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

Voici d'autres réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des 5450 patients hypertendus et des 1106 patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive traités par cilazapril :

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

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

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

Hématologiques : épistaxis, anémie, purpura.

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

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

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

Musculosquelettiques : myalgie, crampes dans les jambes, arthralgie.

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

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

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

Métaboliques : goutte

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

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques

Hématologie :

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

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

Exploration fonctionnelle hépatique :

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

Exploration fonctionnelle rénale :

Des anomalies cliniquement pertinentes des paramètres de la fonction rénale (azote uréique sanguin ou créatininémie) sont survenues chez 0,6 % ou moins des patients hypertendus et chez respectivement 2,6 et 0,9 % des patients atteints d'ICC.

Hyperkaliémie : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Créatininémie : On a signalé une créatininémie > 2 mg/dL chez 1,3 % (44/3468) des patients hypertendus. Les deux tiers de ces patients présentaient une insuffisance rénale au départ. On a signalé d'autre part une créatininémie > 2,8 mg/dL chez 5 des 1163 patients (0,4 %) atteints d'ICC, dont quatre affichaient une créatininémie anormale avant le début du traitement.

Protéinurie ($\geq 2+$ au test du bâtonnet réactif ou élimination ≥ 1 g/24 h) : On a signalé une protéinurie jugée comme ayant un lien improbable, possible ou probable au traitement chez 0,5 % (17/3421) des patients hypertendus. Cinq patients avaient une insuffisance rénale au préalable. Parmi les patients atteints d'ICC, 1,4 % (16/1106) ont présenté une protéinurie susceptible d'être pertinente sur le plan clinique.

Autres : On a signalé une hyperglycémie jugée en lien avec le traitement de façon improbable, possible ou probable chez 2 des 1106 patients (0,2 %) atteints d'ICC.

Expérience post-commercialisation

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

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

Ils sont répartis dans les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquents	$\geq 1/10$
Fréquents	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
Peu fréquents	$\geq 1/1,000$ et $< 1/100$
Rares	$< 1/1,000$

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

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

Rares : neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie.

Troubles cardiaques

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

Peu fréquents : angine de poitrine, tachycardie, palpitations.

Rare : infarctus du myocarde

Troubles vasculaires

Fréquent : étourdissements

Rares : hypotension (parfois sévère, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent : toux (parfois sévère)

Troubles gastro-intestinaux

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

Fréquent : nausées

Rare : pancréatite

Troubles hépatobiliaires

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

Troubles du système immunitaire

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

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

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

Troubles du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : dysgueusie

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Peu fréquent : rash

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

Troubles rénaux et urinaires

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés en présence d'une insuffisance cardiaque grave, d'une sténose des artères rénales ou de troubles rénaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Insuffisance rénale).

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

Troubles généraux et complications au point d'administration

Fréquent : fatigue

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

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

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Agents haussant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, suppléments de potassium ou succédanés du sel renfermant du potassium)	EC, C	Il y a un risque d'hyperkaliémie chez certains patients traités par cilazapril. Les diurétiques d'épargne potassique (spironolactone, triamtèrene, amiloride), les suppléments de potassium et les succédanés du sel renfermant du potassium peuvent entraîner une hausse importante de la kaliémie (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	L'usage concomitant de cilazapril et d'agents augmentant la kaliémie (diurétiques d'épargne potassique, suppléments potassiques et succédanés du sel contenant du potassium) est déconseillé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si cette association s'avère nécessaire, il faut user de prudence et surveiller fréquemment la kaliémie à cause du risque d'une grave hyperkaliémie.
Antidiabétiques	EE	La coadministration d'inhibiteurs de l'ECA et d'antidiabétiques (insulines, hypoglycémiantes oraux) peut réduire davantage le taux	Contrôler l'équilibre de la glycémie, prescrire un supplément de potassium, au besoin, pour maintenir une kaliémie normale et ajuster la

		<p>sanguin de glucose, d'où le risque d'hypoglycémie. Ce phénomène semble être plus probable au cours des premières semaines de coadministration et en présence d'insuffisance rénale.</p> <p>Un diabète sucré latent peut se révéler durant l'administration d'un diurétique thiazidique.</p> <p>Une hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre l'équilibre de la glycémie. Une hypokaliémie augmente l'intolérance au glucose.</p> <p>L'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'ECA et d'inhibiteur du DPP-IV pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke.</p>	<p>posologie des antidiabétiques s'il y a lieu.</p> <p>Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardio- vasculaire, Œdème de Quincke</p>
Allopurinol, immunosuppresseurs et corticostéroïdes	T	L'administration concomitante avec des inhibiteurs de l'ECA pourrait entraîner un risque accru de réactions hématologiques	Probabilité accrue de réactions hématologiques
Digoxine	EC	On n'a pas noté d'interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique (ni hausse de la concentration plasmatique de digoxine) lorsque le cilazapril (5 mg une fois par jour) a été ajouté à la digoxine (0,25 mg deux fois par jour) chez des sujets volontaires en santé.	
Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique

Diurétiques thiazidiques ou diurétiques de l'anse	EC	Les patients qui prennent en même temps des inhibiteurs de l'ECA et des diurétiques, surtout si la prise du diurétique est récente, peuvent subir à l'occasion une chute tensionnelle excessive après l'instauration du traitement.	On peut réduire au minimum le risque d'effet hypotenseur après la première dose du cilazapril en arrêtant le diurétique ou en augmentant l'apport sodé avant d'administrer cilazapril. Si le retrait du diurétique n'est pas possible, il faut alors diminuer la dose initiale du cilazapril et observer attentivement le patient pendant plusieurs heures après la première dose jusqu'à stabilisation de la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Sels d'or	C	Des cas isolés de réactions nitritoïdes (rougeur du visage, nausées, vomissements et hypotension) ont été rapportés durant une aurothérapie (aurothiomalate sodique injectable) combinée à un inhibiteur de l'ECA.	Faire preuve de prudence lorsqu'il est administré en concomitance avec des sels d'or.
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'association peut accroître le risque de toxicité du lithium et majorer le risque déjà élevé d'intoxication au lithium associé aux inhibiteurs de l'ECA. Des effets toxiques du lithium, dont des symptômes neuro-	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, on effectuera des contrôles fréquents du taux sérique de lithium.
Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		logiques, des anomalies ECG et une insuffisance rénale, sont survenus chez des patients sous inhibiteurs de l'ECA. Les mécanismes proposés sont une réduction de l'élimination rénale du lithium causée par une sécrétion moindre d'aldostérone ou une dysfonction rénale.	

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris Aspirin \geq 3 g/jour	EC	Lorsque les inhibiteurs de l'ECA, y compris 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 cilazapril et d'un, AINS peut entraîner un risque accru de détérioration de la fonction rénale, notamment la possibilité d'une insuffisance rénale aiguë, et une hausse de la kaliémie, surtout en présence d'une atteinte rénale préexistante. L'administration de cilazapril (2,5 mg une fois par jour) à des sujets hypertendus qui prennent de l'indométhacine (50 mg deux fois par jour) n'a pas fait baisser la tension artérielle. Cependant, l'instauration d'un traitement par indométhacine (50 mg deux fois par jour) chez des sujets hypertendus recevant du cilazapril à raison de 2,5 mg une fois par jour n'a pas atténué l'effet hypotenseur	L'association doit être administrée avec prudence, surtout chez les personnes âgées. Il faut bien hydrater les patients et les garder sous surveillance pour déceler les premiers signes de détérioration de la fonction rénale ou de l'insuffisance rénale ou d'effet hypotenseur insuffisant après l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite.
Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		du cilazapril. L'interaction ne semble pas se produire chez les patients traités par le cilazapril avant l'administration d'un, AINS. Il n'y avait aucun signe d'interaction pharmacocinétique entre le cilazapril et l'indométhacine.	

Autres antihypertenseurs	EC	<p>Un effet additif peut survenir lorsque cilazapril est administré avec d'autres antihypertenseurs (diurétiques, bêta-bloquants).</p> <p>Les agents influant sur l'activité sympathique (ganglioplégiques ou adrénolytiques) sont à utiliser avec vigilance.</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>Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin.</p>
<p>Antidépresseurs tricycliques</p> <p>Antipsychotiques</p> <p>Anesthésiques</p> <p>Narcotiques</p>	C	L'usage concomitant d'anesthésiques au cours d'une anesthésie générale ou celui d'antidépresseurs tricycliques et d'antipsychotiques avec des inhibiteurs de l'ECA peut réduire davantage la tension artérielle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Un suivi étroit de la tension artérielle est conseillé et l'ajustement de la posologie ou du traitement à envisager au besoin.
Blocage double du système rénine- angiotensine (SRA) avec les inhibiteurs de l'ECA, les ARA ou les médicaments à base d'aliskiren	EC	Le blocage double du système rénine-angiotensine (SRA) avec des inhibiteurs de l'ECA, des ARA ou des médicaments à base d'aliskiren est contre- indiqué chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale et n'est généralement pas recommandé chez les autres patients, puisqu'un tel traitement a été associé à une augmentation de l'incidence d'hypotension grave, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.	Voir CONTRE- INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Blocage double du système rénine- angiotensine (SRA).
Inhibiteurs de mTOR	C, ECR	L'utilisation concomitante d'inhibiteur de l'ECA et d'inhibiteurs de mTOR pourrait entraîner un risque accru d'œdème de Quincke.	Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardio- vasculaire, Œdème de Quincke

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'APO-CILAZAPRIL (cilazapril) doit être individualisée.

Avant de commencer le traitement, il faut tenir compte entre autres des antihypertenseurs que le patient a pris peu de temps auparavant, de l'ampleur de la hausse tensionnelle et de la teneur en sel de son régime alimentaire. Un ajustement de la posologie des autres antihypertenseurs administrés conjointement avec APO-CILAZAPRIL peut s'imposer.

Le médicament doit être pris à peu près à la même heure chaque jour.

Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension :

Monothérapie :

La dose initiale recommandée d'APO-CILAZAPRIL est de 2,5 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse tensionnelle, en général à intervalles d'au moins deux semaines. La gamme posologique habituelle se situe entre 2,5 et 5 mg une fois par jour. Les effets hypotenseurs additionnels obtenus avec une dose unique quotidienne de 10 mg n'ont été que minimes. La dose quotidienne ne doit pas excéder 10 mg.

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

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

Traitement diurétique concomitant :

Le traitement par APO-CILAZAPRIL doit être instauré avec prudence chez les patients qui prennent des diurétiques, car ces sujets sont habituellement hypovolémiques et donc plus prédisposés à l'hypotension à la suite de l'inhibition de l'ECA. Dans la mesure du possible, il faut arrêter les diurétiques deux ou trois jours avant l'administration d'APO-CILAZAPRIL afin de réduire le risque d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Si l'état du patient ne le permet pas, il faut amorcer le traitement par APO-CILAZAPRIL à 0,5

mg une fois par jour et surveiller attentivement la tension artérielle après la première dose jusqu'à ce qu'elle se soit stabilisée. La dose doit par la suite être ajustée selon la réponse du patient.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

La dose initiale recommandée d'APO-CILAZAPRIL est de 1,25 mg (un demi-comprimé à 2,5 mg) en une seule prise par jour, selon la volémie et l'état général du patient. La dose doit ensuite être ajustée en fonction de la tolérance, de la réponse et de l'état clinique du patient.

Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux membranes de dialyse)

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

Tableau 2		
Schéma posologique recommandé pour les patients présentant une hypertension et une insuffisance rénale		
Clairance de la créatinine	Dose initiale du cilazapril	Dose maximale du cilazapril
> 40 mL/min	1 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour
10-40 mL/min	0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
< 10 mL/min	Non recommandé.	

Ajustement posologique en présence d'insuffisance hépatique

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

Insuffisance cardiaque congestive

APO-CILAZAPRIL peut être administré comme traitement d'appoint avec des digitaliques ou des diurétiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive. Il y a lieu d'amorcer le traitement sous surveillance médicale étroite. Il faut surveiller la tension artérielle et la fonction rénale avant et pendant le traitement par APO-CILAZAPRIL puisque des cas d'hypotension grave et, plus rarement, d'insuffisance rénale, ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

L'amorce du traitement doit tenir compte de la prise récente de diurétiques et de la possibilité d'une importante déplétion sodée ou plasmatique. Pour réduire le risque d'hypotension, il faut, dans la mesure du possible, diminuer la dose du diurétique avant d'instaurer le traitement. Il

faut également surveiller la kaliémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On recommande d'amorcer le traitement par APO-CILAZAPRIL sous surveillance médicale étroite, à la dose de 0,5 mg une fois par jour. **Chez les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque congestive qui prennent de fortes doses de diurétiques, il faut respecter strictement la dose initiale recommandée de 0,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

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

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

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

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

Tableau 3		
Schéma posologique recommandé en présence d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale ou d'hyponatrémie		
Clairance de la créatinine	Dose initiale du cilazapril	Dose maximale du cilazapril
> 40 mL/min	0,5 mg une fois par jour	5 mg une fois par jour
10-40 mL/min	0,25-0,5 mg une fois par jour	2,5 mg une fois par jour
< 10 mL/min	Non recommandé.	

SURDOSAGE

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

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

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

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action / Pharmacodynamie

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

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

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

Hypertension

L'effet antihypertenseur du cilazapril se manifeste habituellement au cours de la première heure

suivant la prise du médicament, et l'effet maximal s'observe entre trois et sept heures après l'administration. Les fréquences cardiaques en positions couchée et debout demeurent inchangées. Aucune tachycardie réflexe n'a été observée. De faibles modifications de la fréquence cardiaque, n'ayant aucune portée clinique, peuvent survenir.

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

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

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

Insuffisance cardiaque congestive

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

Pharmacocinétique

Le cilazapril est bien absorbé et rapidement transformé en sa forme active, le cilazaprilate. Les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate et leur délai d'obtention après l'administration orale de 0,5 à 5 mg de cilazapril sont indiqués au tableau 4.

Tableau 4				
Pic plasmatique du cilazapril et du cilazaprilate et délai d'obtention				
Orale Dose (mg)	Cilazapril		Cilazaprilate	
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
0,5	17,0	1,1	5,4	1,8
1,0	33,9	1,1	12,4	1,8
2,5	82,7	1,1	37,7	1,9
5,0	182,0	1,0	94,2	1,6

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

L'inhibition maximale de l'ECA est supérieure à 90 % après l'administration de 1 à 5 mg de cilazapril et 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. L'administration de 0,5 mg ne semble pas donner lieu à un effet proportionnel à la dose, ce qui reflète la liaison à l'ECA. Les doses plus élevées de cilazapril sont associées à une durée plus longue d'inhibition maximale de l'ECA.

La biodisponibilité absolue du cilazaprilate après 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 d'une 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 sous forme inchangée par les reins. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans l'urine après l'administration intraveineuse de 2,5 mg est de 91 %. La clairance totale est de 12,3 L/h et la clairance rénale, de 10,8 L/h. La quantité totale de cilazaprilate retrouvée dans l'urine après l'administration orale de 2,5 mg de cilazapril est de 52,6 %.

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

Après des doses multiples (administration quotidienne de 2,5 mg de cilazapril pendant 8 jours), les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du cilazapril intact sont les mêmes qu'après la première dose. En ce qui concerne le cilazaprilate, le pic plasmatique est atteint dans le même délai, mais est de 30 % plus élevé après 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 et situations particulières

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

Personnes âgées : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des sujets volontaires en santé, jeunes et vieux, les concentrations plasmatiques maximales de cilazaprilate et les aires sous la courbe étaient plus élevées chez les sujets âgés (de 39 et 25 %, respectivement) que chez les sujets plus jeunes, mais la clairance totale était 20 % plus faible et la clairance rénale 28 % moins élevée chez les sujets âgés.

Insuffisance hépatique : Après l'administration de 1 mg de cilazapril à des patients atteints de cirrhose hépatique compensée, modérée ou grave, les concentrations plasmatiques maximales de cilazapril et de cilazaprilate sont respectivement 57 et 28 % plus élevées et sont obtenues 30 minutes et 45 minutes plus tôt, et la clairance totale est respectivement 51 et 31 % plus faible que chez les sujets sains. La clairance rénale du cilazaprilate et sa demi-vie durant les phases d'élimination initiale et terminale sont réduites de 52, 42 et 62 % respectivement.

Insuffisance rénale : Chez les insuffisants rénaux, les valeurs du pic plasmatique du cilazaprilate et de son délai d'obtention, de la demi-vie durant la phase d'élimination initiale, de l'aire sous la courbe et de la concentration plasmatique après 24 heures augmentent à mesure que la clairance de la créatinine diminue. Les variations de ces paramètres sont faibles chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 40 mL/min ou plus. La clairance (totale et rénale) du cilazaprilate diminue parallèlement à la clairance de la créatinine. Le cilazaprilate n'est pas éliminé en cas d'insuffisance rénale complète. L'hémodialyse réduit dans une certaine mesure seulement les concentrations de cilazapril et de cilazaprilate.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé. Protéger de l'humidité.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite le plus possible. Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou avec les ordures ménagères. Utiliser les «

circuits de collecte » établis s'il y en a dans la municipalité.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés APO-CILAZAPRIL à 1 mg :

Chaque comprimé pelliculé jaune, biconvexe et de forme ovale porte l'inscription « APO » sur un côté et « CZ » sur « 1 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés APO-CILAZAPRIL à 2,5 mg :

Chaque comprimé pelliculé vieux rose, biconvexe et de forme ovale porte l'inscription « APO » sur un côté et « CZ » sur « 2,5 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés APO-CILAZAPRIL à 5 mg :

Chaque comprimé pelliculé brun rougeâtre, biconvexe et de forme ovale porte l'inscription « APO » sur un côté et « CZ » sur « 5 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 comprimés. En plus de l'ingrédient actif, le cilazapril, chaque comprimé contient ce qui suit : amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (comprimés à 1 mg et à 2,5 mg seulement), hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés de 1 mg seulement), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg et à 5 mg seulement), polyéthylèneglycol et stéarylfumarate de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

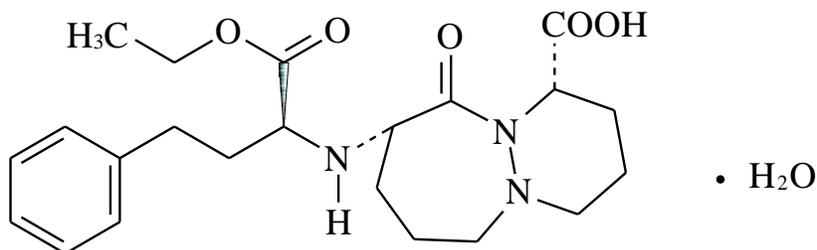
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : monohydrate de cilazapril
 Nom chimique : 9(s)-[1(s)-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropylamino]-octahydro-10-oxo-6H-pyridazo [1,2-a] [1,2] diazepine-1(s)-carboxylic acid monohydrate

Formule moléculaire :
 et poids moléculaire :

$C_{22}H_{31}N_3O_5 \cdot H_2O$, 435,52 g / mol

Formule développée :



Physicochemical properties: Poudre cristalline blanche ou blanc cassé

Solubilité : Eau (25°C) 0,5 g/100 mL

pK_{a1} , pK_{a2} : 3,3 et 6,4

pH (suspension à 1 %) : 4,9

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

Point de fusion : 98°C accompagné de décomposition

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

On a mené une étude de biodisponibilité comparative auprès de volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du cilazapril ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique d'APO-CILAZAPRIL (cilazapril) ou d'INHIBACE® en comprimés. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés au tableau 2.0.

Tableau sommaire des données de biodisponibilité comparative Cilazapril (dose : 1 x 5 mg) provenant de données mesurées – sujets à jeun Basé sur le cilazapril				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**	Intervalle de confiance à 90 % (%)**
	Apo-Cilazapril	Inhibace®		
ASC _T (ng.h/mL)	160,776 177,394 (49)	164,042 175,981 (37)	98,0	90,5 – 106,2
ASC _{inf} (ng.h/mL)	161,415 178,009 (49)	164,742 176,677 (37)	98,0	90,4 – 106,1
C _{max} (ng/mL)	111,785 119,594 (37)	117,107 124,689 (33)	95,5	87,9 – 103,6
T _{max} * (h)	0,69 (22)	0,73 (28)		
T _{1/2} * (h)	1,21 (26)	1,13 (24)		
* Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %).				
** Fondé sur la moyenne des moindres carrés.				
† Les comprimés Inhibace® (fabriqués par Hoffmann-La Roche Limitée) ont été achetés au Canada.				

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Au cours d'études *in vitro* utilisant l'hippurylhistidylleucine comme substrat, le cilazaprilate, métabolite actif du cilazapril, a inhibé l'activité de l'ECA de poumons de lapins (CI50 : 0,97-1,93 nM), de poumons de porcs (CI50 : 2,83 nM), de poumons humains (CI50 : 1,39 nM) et de plasma humain (CI50 : 0,61 nM). Le cilazaprilate (20 µM) n'a exercé aucun effet sur plusieurs autres enzymes porcines, bovines ou humaines à l'exception de la dipeptidylcarboxypeptidase de *E. coli*.

Lors d'études *ex vivo*, l'administration orale de 0,1 et 0,25 mg/kg de cilazapril à des rats a inhibé l'activité plasmatique de l'ECA de 76 et 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 nombre d'artères et de veines.

Les doses de cilazapril ou de cilazaprilate requises pour réduire de 50 % la réponse vasopressive à l'angiotensine *in vivo* sont résumées au tableau 5.

Tableau 5 DE ₅₀ pour le cilazapril et/ou le cilazaprilate		
Modèle animal	Activité du cilazapril	Activité du cilazaprilate

Rats normotendus conscients	DE ₅₀ : 0,02 mg/kg voie orale (à 60 min)	-
Rats SHR anesthésiés, surrenalectomisés unilatéralement et soumis à une destruction de la médullosurrénale controlatérale	DE ₅₀ : 0,44 mcmol/kg voie i.v.	DE ₅₀ : 0,06 µmol/kg voie i.v.
Rats présentant une hypertension rénale causée par la technique de Goldblatt (pince sur un des deux reins)	DE ₅₀ : 0,043 mg/kg voie i.v.	DE ₅₀ : 0,006 mg/kg` voie i.v.
Chiens normotendus anesthésiés	DE ₅₀ : 0,035 mg/kg voie i.v. (0,084 mcmol/kg)	-

Chez les rats SHR anesthésiés, l'administration de 0,06 mcmol/kg de cilazaprilate par voie intraveineuse a potentialisé la réponse vasopressive déclenchée par la bradykinine.

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

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

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

La résistance périphérique totale et la résistance vasculaire régionale ont été réduites dans tous les lits vasculaires, sauf dans le cœur des rats 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 a diminué dans le cœur. On n'a pas observé de modification du débit cardiaque, de l'index cardiaque, du débit systolique ou de la fréquence cardiaque. Les

changements hémodynamiques et les modifications du flux sanguin ont été semblables après l'administration aiguë ou répétée (deux fois par jour pendant deux semaines) de 1 mg/kg de cilazapril. On a cependant constaté des hausses additionnelles du flux sanguin dans les poumons, l'estomac, l'intestin grêle, le pancréas et le thymus.

Chez le chien conscient, l'administration orale de 3 mg/kg de cilazapril n'a exercé aucun effet sur la pression ventriculaire gauche ni sur la force de contraction cardiaque, mais l'administration orale de 10 mg/kg a exercé des effets marginaux. À ces doses, on a constaté de légères diminutions du débit sanguin dans l'aorte abdominale et de la fréquence cardiaque. Chez le chien anesthésié, l'administration intraveineuse de 0,03 à 1 mg/kg de cilazapril a provoqué des diminutions de la tension artérielle et de la pression ventriculaire gauche dépendantes de la dose. Après l'administration de 1 mg/kg, la pression télédiastolique ventriculaire gauche était réduite de 15 %, la force contractile du myocarde était moindre et la fréquence cardiaque est demeurée inchangée. L'administration de 0,3 mg/kg a entraîné une diminution du débit cardiaque, du flux sanguin coronarien, du travail ventriculaire gauche par minute, du travail systolique ventriculaire gauche et de l'index cardiaque évaluée à 15 %, 12 %, 31 %, 40 % et 12 %, respectivement. Chez le chien anesthésié présentant une insuffisance cardiaque ischémique, des doses intraveineuses de cilazaprilate (0,1 à 1 mg/kg) ont réduit la résistance périphérique totale, la pression télédiastolique ventriculaire gauche, le paramètre dp/dt et la pression sanguine aortique moyenne. Le débit cardiaque, la fréquence cardiaque, la pression artérielle pulmonaire et la pression auriculaire droite sont demeurés inchangés.

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

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

Le cilazaprilate est produit rapidement chez toutes les espèces, et le pic sérique survient en moins de 1,5 heure. La biodisponibilité consécutive à l'administration orale de cilazapril varie de 70 à 89 %. Les concentrations plasmatiques de cilazaprilate diminuent selon un mode biphasique et les valeurs de la demi-vie correspondent à 0,5 à 3,5 heures et à 12 à 68 heures. Les concentrations plasmatiques sont moins que proportionnelles à la dose et affichent un léger degré de dépendance à la dose durant la phase terminale. Ce phénomène est compatible avec une liaison saturable à l'ECA.

La distribution des substances 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. Il n'y a aucun signe de rétention tissulaire et plus de 95 % de la dose est récupérée dans les trois jours. L'administration répétée du médicament entraîne une certaine accumulation, mais dans un nombre de tissus limité seulement, en particulier dans le foie et le rein.

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

TOXICOLOGIE

Tableau 6
Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ approximative (mg/kg)
Souris	M	p.o.	4,600
	F	p.o.	2,500 - <5,000
	M + F	i.v.	>250
	M	i.p.	1,600
	F	i.p.	1,300
	M + F	s.c.	>1,000
Rat	M + F	p.o.	>4,000 - <5,000
	M + F	i.p.	830
Singe	M + F	p.o.	>4,000 - <5,000

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

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n^{bre}/groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINISTR ATION	OBSERVATIONS
Rat (8M + 8F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	i.v.	Tous les groupes : enflement de la queue chez certains rats après 8 à 10 jours; légère augmentation du volume des urines (mâles).
Singe ouistiti (3M + 3F)	2 semaines	0, 2, 6, 20	i.v.	Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque.
Rat (5M + 5F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	p.o.	Tous les groupes : augmentation de la consommation d'eau. 15 et 50 mg/kg/jour : diminutions minimales du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (femelles); hausse de l'urée plasmatique (2-3 fois). 50 mg/kg/jour : ptyalisme (6/10) à partir de la deuxième semaine; diminution du gain pondéral (20 %); légère diminution de la consommation de nourriture; incidence accrue de la présence de cellules de tubules rénaux dans l'urine (femelles).

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n ^{bre} /groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINI STRATION	OBSERVATIONS
Rat (16M + 16F)	4 semaines	25, 125, 625	p.o.	<p>Tous les groupes : ptyalisme; légère diminution de la motricité; augmentation du volume des urines et diminutions minimales de la densité (mâles).</p> <p>125 et 625 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (mâles seulement à 125 mg/kg/jour); légère diminution du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (mâles); très léger épaissement de la paroi des artéioles afférentes des glomérules rénaux (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 sanguin (1,5 fois) (mâles); diminution du nombre de CNMO¹ (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (mâles).</p>
Singe ouistiti (3/6M + 3F)	4 semaines	0, 5, 15, 50	p.o.	<p>15 et 50 mg/kg/jour : diminutions marginales du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite.</p> <p>50 mg/kg/jour : hausse de l'urée plasmatique (2 fois), des ions K⁺ et du cholestérol; incidence accrue de la présence de cellules de tubules rénaux dans l'urine.</p>

¹ Cellules nucléées dans la moelle osseuse.

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n ^{bre} /groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINI STRATION	OBSERVATIONS
Rat (16M + 16F)	13 semaines	0, 10, 50, 250	p.o.	<p>Tous les groupes : très légères hausses du volume des urines et diminution de la densité (mâles).</p> <p>50 et 250 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral reliée à la dose (mâles, seulement à 50 mg/kg/jour); hausse de l'azote uréique sanguin (2 fois) (mâles); léger épaissement des artérioles afférentes des glomérules rénaux (10/30).</p> <p>250 mg/kg/jour : légère diminution de l'activité spontanée et de la salivation; inhibition de la consommation de nourriture; légères diminutions du nombre d'hématies et de CNMO (mâles), ainsi que du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine (femelles).</p>
Singe cynomolgus (4M + 4F)	13 semaines	0, 2.5, 25, 50	p.o.	<p>25 et 50 mg/kg/jour : légères diminutions du nombre d'hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; hyperplasie légère ou modérée de l'appareil juxtaglomérulaire; diminution du gain pondéral reliée à la dose.</p> <p>50 mg/kg/jour : deux morts; ptyalisme; vomissements; diminution de l'activité spontanée; légère diminution du nombre de CNMO, des protéines totales et du phosphate inorganique; augmentation de l'azote uréique sanguin (4 fois), de la créatininémie; hypertrophie des reins (1 femelle); réduction du poids du cœur; dilatation des tubules rénaux.</p>

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n ^{bre} /groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINI STRATION	OBSERVATIONS
Monkey Baboon (2M + 2F)	13 semaines	0, 2, 10, 20, 40	p.o.	Tous les groupes : vomissements; légères réductions de la fréquence cardiaque, du gain pondéral et du poids du cœur; hypertrophie et hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires (1/4 à 10 mg/kg, 3/4 à 20 mg/kg, 4/4 à 40 mg/kg). 20 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; basophilie / dilatation des tubules rénaux (1/4 à 20 mg/kg; 3/4 à 40 mg/kg); augmentation de l'urée (2 fois) à la dose de 40 mg/kg seulement.
Rat (30M + 30F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 12, 75 - à partir de la semaine 6; 0, 2, 12, 50 à partir de la semaine 14	p.o.	Tous les groupes : légère diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids; léthargie; posture cyphotique; horripilation; coloration du pelage facial; augmentation du poids des reins reliée à la dose (mâles). 12 et 50 mg/kg/jour : hypertrophie des artéioles afférentes des glomérules rénaux (13 semaines). 50 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral (14 %) (mâles); augmentation de la consommation d'eau; augmentation de l'azote uréique sanguin (3 fois) (mâles), de l'activité phosphatase alcaline et du poids du foie (mâles); régénération importante des tubules rénaux; dilatation des tubules rénaux; nécrose minime des tubules rénaux (2 animaux au bout de 13 semaines); sclérose (2 animaux au bout de 26 semaines).

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n ^{bre} /groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINI STRATION	OBSERVATIONS
Singe ouistiti (9, 7, 7, 11M+ 9, 7, 7, 11F)	26 semaines	0, 5, 30, 200; 0, 2, 15, 100 à partir de la semaine 9; 0, 2, 15, 50 à partir de la semaine 14	p.o.	200 mg/kg/jour : diminution de la fréquence cardiaque; perte de poids (femelles). 15 mg/kg/jour : deux morts (non reliées au traitement) par suite d'une hypertrophie mineure des artérioles des glomérules (13 et 26 semaines). 50 mg/kg/jour : six morts (deux non reliées au traitement); instabilité; inactivité; pyalisme; vomissements; diarrhée; légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la moelle osseuse et du ratio M/E (entre les éléments de la série myéloïde et ceux de la série érythrocytaire (26 semaines); hausse de l'urée plasmatique (2 fois); légères réductions de l'osmolalité urinaire; légère dilatation des tubules rénaux et régénération de l'épithélium tubulaire (4/5 au bout de 13 semaines à 100 mg/kg) (4/10 au bout de 26 semaines).
Singe babouin (7M + 7F)	52 semaines	0, 0.5, 4, 40	p.o.	4 et 40 mg/kg/jour : hyperplasie et hypertrophie de l'appareil juxtaglomérulaire avec hypertrophie des cellules musculaires des artérioles glomérulaires (1/10 à 4 mg/kg; 8/10 à 40 mg/kg/jour). 40 mg/kg/jour : vomissements; diminution du gain pondéral; légère réduction du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; augmentation des valeurs de l'urée (2 fois) et de la créatinine; diminutions de l'osmolalité; augmentation de l'incidence de cylindres protéiniques (semaine 52); légère hausse du poids des surrénales et de la thyroïde.

Tableau 7
Toxicité chronique

ESPÈCE (n ^{bre} /groupe)	DURÉE DE L'ÉTUDE	DOSE ADMINISTRÉE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINI STRATION	OBSERVATIONS
Rat (35M + 35F)	78 semaines	0, 0.5, 4, 40	p.o.	<p>Tous les groupes : légères réductions du gain pondéral.</p> <p>4 et 40 mg/kg/jour : légère diminution du nombre d'hématies, de l'hématocrite et de l'hémoglobine; réduction minimale de la consommation de nourriture; augmentation de l'azote uréique sanguin (2 fois) (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); kystes de surface irrégulière au niveau des reins (7/40 au bout de 76 semaines); augmentation du poids des reins (mâles); légère diminution du poids du cœur et du foie (femelles); hypertrophie vasculaire (20/20 mâles, 17/20 femelles) consistant en un épaissement des artérioles afférentes des glomérules; changements semblables, mais moins fréquents et moins sévères observés dans le groupe ayant reçu la dose moyenne.</p>

Tableau 8
Reproduction et tératologie

ESPÈCE Nombre/groupe	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINIS- TRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS
Fertilité et performance reproductive générale				
Rat Charles River (CrI:CD (SD) BR) (30M + 30F)	0, 1, 7, 50	p.o.	Mâles – 70 jours avant l'accouplement et jusqu'à 14 jours après. Femelles – 14 jours avant l'accouplement, durant la gestation et jusqu'au jour 21 après la mise bas.	Tous les groupes : aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité à quelque dose que ce soit; réflexe nauséux après la prise du médicament (lié à la dose) (mâles); diminution du gain pondéral. Mâles à 50 mg/kg/jour : six morts (dues à une erreur de posologie). Femelles à 50 mg/kg/jour : deux morts (50 mg/kg) (dues à une erreur de posologie); augmentation des nidations infructueuses (césarienne à 50 mg/kg). Génération F ₁ à 7 et 50 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral à la fin de la lactation; augmentation de l'incidence de dilatation du bassin; réduction du nombre de fœtus viables en raison d'un nombre moindre de nidations (50 mg/kg).
Embryotoxicité				
Rat Charles River (CD) (35F)	0, 2, 30, 400	p.o.	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation.	Tous les groupes : aucun effet sur le développement embryonnaire, fœtal ou postnatal. Femelles à 400 mg/kg/jour : diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture durant la dernière moitié de la gestation. Génération F ₁ à 400 mg/kg/jour : légère augmentation de l'incidence d'excavation rénale.

Tableau 8
Reproduction et tératologie

ESPÈCE Nombre/groupe	DOSE (mg/kg/jour)	VOIE D'ADMINIS TRATION	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS
Fertilité et performance reproductive générale				
Singe cynomolgus (10 ou 11F)	0, 20	p.o.	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 les 51^e et 53^e jours de la gestation; faible incidence d'anomalies squelettiques de la queue (2/8 fœtus) et des côtes (2/8).</p> <p>20 mg/kg/jour – jours 21 à 31 : diminution 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 orifice préputial non perméable (2/8) – non reliées au traitement.</p> <p>20 mg/kg/jour – jours 32 à 45 : diminution de la consommation de nourriture ou diarrhée (11/11 femelles); 5/11 avortements; 2/11 morts maternelles (non reliées au traitement); anomalies de la queue et de l'humérus (1/5 fœtus) – non reliées au traitement.</p>
Toxicité périnatale et postnatale				
Rat Charles River (CDCrI:CD(SD) BR) (25 or 30F)	0, 1, 7, 50	p.o.	Du 15 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas.	<p>Femelles à 50 mg/kg/jour : 5 morts le 18^e jour après l'accouplement ou entre les jours 4 et 16 de la lactation (dus à une erreur de posologie).</p> <p>Génération F₁ à 50 mg/kg/jour : augmentation de la mortalité des ratons (4,9 %); diminution du gain pondéral durant la lactation; léger retard du déroulement du pavillon de l'oreille.</p>

POUVOIR CANCÉROGÈNE

Une étude du pouvoir cancérogène du cilazapril d'une durée de 88 semaines a été réalisée chez des souris qui ont reçu initialement 5, 25 ou 100 mg/kg/jour pendant 11 semaines, après quoi la dose a été portée à 1, 7 ou 50 mg/kg/jour. Une autre étude du pouvoir cancérogène a été effectuée chez des rats à qui on a administré 0,5, 4 ou 40 mg/kg/jour pendant 104 semaines. Une hypertrophie des artéριοles afférentes des glomérules et des artères interlobulaires du rein ainsi qu'une augmentation de la néphropathie corticale ont été les seules anomalies enregistrées, dans les deux études chez les animaux recevant les doses moyennes et élevées. La coloration Tri-PAs des coupes de reins prélevés des rats ayant participé à l'étude de 104 semaines sur le pouvoir cancérogène n'a mis en évidence aucune réponse hyperplasique ou néoplasique des cellules acidophiles et aucune stimulation du développement d'oncocytomes.

POUVOIR MUTAGÈNE

Aucun signe de mutagénicité n'a été décelé au cours des épreuves suivantes effectuées avec le cilazapril : test d'Ames avec ou sans activation métabolique (jusqu'à 2,0 mg/plaque), test de culture en présence du produit (jusqu'à 7000 mcg/mL), test de la synthèse d'ADN non programmée (jusqu'à 200 mcg/mL), détermination de l'effet mutagène 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), épreuve in vivo de formation de micronoyaux chez la souris (2,0 g/kg).

RÉFÉRENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- Nussberger J, et al. Repeated administration of the converting enzyme inhibitor cilazapril to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9:39-44.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- Tunon-de-Lara JM, et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340:908.
- Corder CN, et al. Effect of cilazapril on exercise tolerance in congestive heart failure. *Pharmacology* 1993; 46(3):148-54.
- Doesseger 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.
- 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.
- 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.
- Kiowski W, et al. Cilazapril in congestive heart failure. A pilot study. *Drugs* 1991; S41(1):54-61.
- 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.
- Rosenethal E, et al. A pharmacokinetic study of cilazapril in patients with congestive heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1989; 27(S2):267S-273S.
- 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.
- Monographie de produit– Inhibace[®] (cilazapril) comprimés, Numéro de contrôle. 180630. Hoffmann – La Roche Limited, date de révision: Le 12 mars 2015

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



APO-CILAZAPRIL

Comprimés de cilazapril

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

AU SUJET CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

APO-CILAZAPRIL est utilisé pour traiter :

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

Effets de ce médicament :

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

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

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

Circonstances où le médicament est déconseillé :

Ne prenez pas APO-CILAZAPRIL dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au cilazapril ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il renferme.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à

d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de l'ECA, dont le captopril, l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) – enflure des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou difficulté soudaine à respirer ou à avaler – à un inhibiteur de l'ECA ou inexplicable; si c'est le cas, ne manquez pas d'en informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
 - Si vous avez reçu le diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire : risque accru de réaction allergique qui se transmet des parents aux descendants; cette maladie peut être déclenchée entre autres par une chirurgie, la grippe ou une intervention dentaire.
 - Si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse; la prise d'APO-CILAZAPRIL durant la grossesse peut faire du tort à votre bébé et même causer sa mort.
 - Si vous allaitez; APO-CILAZAPRIL passe dans le lait humain.
 - Si vous avez une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale (ascite).
- Vous prenez déjà un antihypertenseur qui contient de l'aliskirène (comme Rasilez) et vous souffrez de diabète ou de maladie rénale.

Ingrédient médicamenteux :

cilazapril

Ingrédients non médicinaux importants : Ingrédients non médicinaux : amidon, cellulose microcristalline, dioxyde de titane (comprimés à 1 mg et à 2,5 mg seulement), hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, oxyde de fer jaune (comprimés à 1 mg seulement), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg et à 5 mg seulement), polyéthylène glycol, et stéaryl fumarate de sodium.

Présentation :

Comprimés de 1 mg, 2,5 mg et de 5,0 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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

- Si vous êtes allergique à n'importe quel antihypertenseur.
- Si vous présentez un rétrécissement d'une artère ou d'une valvule cardiaque.
- Si vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC.
- Vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque.
- Si vous avez le diabète ou une maladie du foie ou des reins
- Si vous êtes sous dialyse.
- Si vous subissez une apherèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) (pour réduire le taux de cholestérol-LDL dans le sang).
- Si vous souffrez de déshydratation ou avez subi récemment des vomissements, une diarrhée ou des sueurs abondantes.
- Si vous suivez un régime hyposodique (faible en sel).
- Si vous recevez des injections d'aurothiomalate sodique (sel d'or)
- Si vous envisagez d'entreprendre ou avez entrepris un traitement de désensibilisation aux piqûres d'abeilles ou de guêpes.
- Si vous avez une collagénose vasculaire (maladie cutanée), comme un lupus (lupus érythémateux disséminé) ou une sclérodermie (un trouble cutané entraînant un durcissement ou un épaissement de la peau).
- Si vous avez moins de 18 ans. APO-CILAZAPRIL n'est pas recommandé chez les enfants.
- Si vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme Rasilez, pour réduire la tension artérielle. L'association avec APO-CILAZAPRIL n'est pas recommandée.
- Si vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Les ARA sont reconnaissables au fait que leur ingrédient médicamenteux finit par « SARTAN ».

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

APO-CILAZAPRIL n'est pas recommandé chez les enfants.

Conduite automobile et opération de machines

Il est possible que vous ayez des étourdissements pendant que vous prenez APO-CILAZAPRIL, surtout en début de traitement ou lorsque la dose est augmentée. Si c'est le cas, évitez de conduire et d'utiliser des outils ou des machines.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Tous les produits pharmaceutiques peuvent interagir avec d'autres médicaments. Mentionnez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, sans oublier les médicaments prescrits par d'autres médecins, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médecines douces.

Médicaments qui peuvent interagir avec APO-CILAZAPRIL:

- Agents qui augmentent la concentration sérique en potassium, comme les succédanés de sel à base de potassium, les suppléments de potassium et les diurétiques d'épargne potassique (p. ex., spiro lactone, triamtérène, amiloride, éplérénone).
- Allopurinol utilisé dans le traitement de la goutte.
- Anesthésiques et narcotiques (pour soulager la douleur).
- Antipsychotiques (pour le traitement de la schizophrénie ou du trouble bipolaire).
- Médicaments contre le diabète, y compris l'insuline et les médicaments par voie orale (p. ex., metformine, gliptines, sylfonylurées).
- Digoxine, un médicament pour le cœur.
- Sels d'or (traitement de la polyarthrite rhumatoïde).
- Lithium (pour le traitement du trouble bipolaire).
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour soulager la douleur et l'enflure, dont l'aspirine, l'indométacine, le naproxène, l'ibuprofène et le célécoxib.
- Autres antihypertenseurs, dont les diurétiques; les médicaments à base d'aliskirène (p. ex., RASILEZ), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou d'autres inhibiteurs de l'ECA (en plus d'APO-CILAZAPRIL).
- Stéroïdes (hydrocortisone, prednisolone, dexaméthasone) ou autres agents qui suppriment le système immunitaire. Antidépresseurs tricycliques (p. ex., amitriptyline, clomipramine, imipramine).
- Inhibiteurs de mTOR (p. ex., sirolimus, everolimus).
- Inhibiteurs du DPP-IV (p. ex., vildagliptine).

Interactions avec les aliments solides ou liquides
Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous

prenez des suppléments diététiques qui renferment du potassium.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle pour adultes

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

Surdose:

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

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

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, attendez le moment de prendre la prochaine. Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli.

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

- Étourdissements, maux de tête, troubles du sommeil.
- Somnolence, fatigue, faiblesse,
- Écoulement nasal, congestion nasale, éternuements, .
- Éruption cutanée, démangeaisons.
- Douleurs abdominales, dérangements d'estomac, diminution de l'appétit.
- Diarrhée, constipation, nausées, vomissements, .
- Crampes musculaires et/ou douleurs articulaires, picotement ou engourdissement.
- Transpiration plus abondante que d'habitude, bouffées congestives (rougeur).

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme ou effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquents (moins de 1 personne sur 10)	Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, Peut survenir quand vous vous levez à partir de la position couchée ou assise		✓	✓ (si vous vous évanouissez)
	Hyperkaliémie (hausse du taux de potassium dans le sang) : pouls irrégulier, faiblesse musculaire et malaise général		✓	
Peu fréquents (moins de 1 personne sur 100)	Œdème de Quincke et Réactions allergiques graves (anaphylaxie) : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

	difficulté à avaler ou à respirer , éruption cutanée (y comprises éruptions cutanées graves), urticaire, démangeaisons, fièvre, crampes abdominales, nausées, gêne respiratoire ou oppression			
	Déséquilibre électrolytique : fatigue, somnolence, douleur ou crampes musculaires, pouls irrégulier		✓	
	Accélération du rythme cardiaque		✓	
	Douleur à la poitrine		✓	
	Troubles respiratoires (essoufflement, oppression thoracique)		✓	
Rares (moins de 1 personne sur 1000)	Baisse plaquettes Baisse du nombre de globules blancs : maux de gorge, fièvre, fatigue, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
	AVC : faiblesse, vue trouble, difficulté à articuler, trouble de l'élocution,		✓	

	affaissement du visage, étourdissements, mal de tête			
	Crise cardiaque : douleur et pression dans la poitrine (pouvant irradier vers le bras gauche), palpitations cardiaques, nausées, vomissements, difficultés respiratoires, transpiration, anxiété	✓		
	Pouls irrégulier		✓	
	Syndrome pseudo-lupique: fièvre, fatigue, douleurs articulaires et musculaires, sensation de malaise général		✓	
	Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, hépatite		✓	
	Inflammation du pancréas : douleur à l'estomac durable et qui s'aggrave en position couchée, nausées, vomissements		✓	

	Trouble rénal : Variation de la fréquence des mictions, nausées, vomissements, gonflement des extrémités, fatigue		✓	
	Réactions cutanées graves (syndrome de Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) : toute combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée accompagnée de démangeaisons, rougeur, formation de cloques et desquamation grave de la peau, surtout au niveau de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies respiratoires et des organes génitaux, accompagnée de fièvre, de frissons, de			✓

	maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des ganglions lymphatiques, de douleur articulaire, de jaunissement de la peau ou des yeux et d'une urine foncée.			
--	---	--	--	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez tout autre symptôme inattendu pendant que vous prenez APO-CILAZAPRIL, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Pour toute autre question, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Tous les médicaments doivent être gardés hors de la portée des enfants. APO-CILAZAPRIL doit être conservé au sec, dans son emballage d'origine et à température ambiante (15°C à 30 °C). S'assurer que le contenant est bien fermé et à l'abri de l'humidité. La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'étiquette de l'emballage. Ne pas utiliser le médicament après cette date.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des [déclarations des effets indésirables](#) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme

Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

1-800-667-4708

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour plus d'informations, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre autre professionnel de la santé.

Cette notice plus la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, peut être obtenue en DISpedia, le Service sur les médicaments d'Apotex à l'adresse suivante:

Cette notice peut également être trouvée à l'adresse suivante: <http://www.apotex.ca/produits>.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de révision : 03 août 2017.